

SÉRIE A, N° 4046

N° D'ORDRE : 4897

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Janine GOSSET

**1^{re} THÈSE. — Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ;
structure de la vincamédine, de la
vincamajine et de la vincadifformine.**

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 28 mars devant la Commission d'examen. 1963

MM. C. PRÉVOST	<i>Président.</i>
P. CHOUARD	{ <i>Examineurs.</i>
P. CADIOT	

PARIS
IMPRIMERIE JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1963

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Nom du Candidat : GOSSET Janine

Date de la soutenance : 28 mars

Numéro d'ordre : Série A, 4046, N° 4897

1

GOSSET (Janine). — Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ; structure de la vincamédine, de la vincamajine et de la vincadifformine. — Paris, 1963, Jouve, éditeurs, in-8°, 116 pages.

Th. Sc. Nat. Paris, 1963. Sér. A. 4046, N° 4897.

2

GOSSET (Janine). — Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ; structure de la vincamédine, de la vincamajine et de la vincadifformine. — Paris, 1963, Jouve, éditeurs, in-8°, 116 pages.

Th. Sc. Nat. Paris, 1963. Sér. A. 4046, N° 4897.

3

GOSSET (Janine). — Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ; structure de la vincamédine, de la vincamajine et de la vincadifformine. — Paris, 1963, Jouve, éditeurs, in-8°, 116 pages.

Th. Sc. Nat. Paris, 1963. Sér. A. 4046, N° 4897.

4

GOSSET (Janine). — Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ; structure de la vincamédine, de la vincamajine et de la vincadifformine. — Paris, 1963, Jouve, éditeurs, in-8°, 116 pages.

Th. Sc. Nat. Paris, 1963. Sér. A. 4046, N° 4897.

SÉRIE A, N° 4046

N° D'ORDRE : 4897

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Janine GOSSET

1^{re} THÈSE. — **Alcaloïdes du *Vinca difformis* POURR. ;
structure de la vincamédine, de la
vincamajine et de la vincadiformine.**

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 28 mars devant la Commission d'examen.

MM. C. PRÉVOST	{	<i>Président.</i>
P. CHOUARD		<i>Examineurs</i>
P. CADIOT		

PARIS
IMPRIMERIE JOUVE
15, RUE RACINE, 15

1963





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen M. ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	NORMANT.....	T	Synthèse organique générale.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	BÉNARD	T	Chimie minérale.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	BUVAT	T	Botanique (E. N. S.).
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appl.
TEISSIER	T	Zoologie.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).	CHADEFAUD	T	Botanique.
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	M ^{lle} LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
MONNIER	T	Physiologie générale.	SALEM	T	Mathématiques générales.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	LELONG	T	Applications de l'analyse à la géométrie.
ROCARD	T	Physique (E. N. S.).	DEVILLERS.....	T	Anatomie et Histologie comparées.
CARTAN	T	Mathématiques (E. N. S.).	EHRESMANN.....	T	Topologie algébrique.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	FRANCON	T	Physique (S. P. C. N.).
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
COULOMB	T	Physique du Globe.	GODEMENT	T	Mathématiques (M. P. C.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	PISOT	T	Techniques mathém. de la Physique.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	ROCH	T	Géologie.
DRACH	T	Zoologie.	SCHATZMAN	T	Astrophysique.
KASTLER	T	Physique (E. N. S.).	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ÉPHRUSSI	T	Génétique.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
RIVIÈRE	T	Géologie (S. P. C. N.) et sédim.	LENNICIER	T	Physique (M. G. P.).
GAUTHERET.....	T	Biologie végétale (P. C. B.).	RIZET	T	Génétique (Orsay).
R. LUCAS	T	Recherches Physiques.	ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	M ^{me} TONNELAT	T	Physique Théorique.
ARNULF	T	Optique appliquée.	DIXMIER	T	Mathématiques (M. P. C.).
MORAND	T	Physique Enseignement.	SOUCHAY	T	Chimie générale.
SOLEILLET	T	Physique (P. C. B.).	AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	BRUSSET	T	Chimie systématique.
DANJON	T	Astronomie.	M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
PETIT	T	Biologie maritime.	M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.
QUEENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	M ^{me} HUREL-PY	T	Biologie végétale (P. C. B.).
GALLIEN	T	Embryologie.	PIAUX	T	Chimie (M. P. C.).
EICHORN	T	Botanique.	BRUN	T	Mécanique théorique des Fluides
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	LEDERER	T	Chimie biologique.
M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie Physique.	M ^{me} DUBREIL	T	Mathém. (Agrégation).
THÉLLIER	T	Physique du Globe.	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E. N. S.).
L'HÉRITIER.....	T	Biologie Générale (Orsay).	BELLAIR	T	Géologie (S. P. C. N.).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).	COTTE	T	Physique électricité.
PONCIN	T	Mécanique générale.	DUBOIS J. E.	T	Chimie organique.
DL BREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.	LAMOTTE	T	Zoologie (E. N. S.).
QUELET	T	Chimie organique.	MICHEL A	T	Chimie Minérale (Orsay).
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	OLMER	T	Energétique générale.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	ROCAULT	T	Electricité (Orsay).
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
JUNG	T	Pétrographie.	BARCHWITZ	T	Chimie Physique.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	BROSSEL	T	Physique atomique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.	BUSER	T	Physiologie comparée.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).	CAMUS	T	Physiol. Vég. BMPV.
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	CASTANG	T	Physique (Orsay).
DESTOUCHES	T	Théories physiques.	CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie.
AMIEL	T	Chimie générale.	MOYSE	T	Physiologie vég. (Orsay).
HOCART	T	Minéralogie et Cristallogr.	NOIROT	T	Evolution des Etres Org.
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique).	PANNETIER	T	Chimie générale (Orsay).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P. C. B.).	POSSOMPE	T	Zoologie.
MAY	T	Zoologie (Orsay).	PULLMANN	T	Chimie théorique.
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.	TEILLAC	T	Physique nucléaire et radioactivité
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.	TONNELAT	T	Biologie physicochimique.
GUINIER	T	Physique des Solides (Ors.).	VILLE	T	Econométrie.
JOST	T	Physiologie comparée.	WILLEMART	T	Chimie (P. C. B.).
FORTET	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	DODÉ	T	Chimie (Orsay).
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégral.	FREYMANN	T	Recherches Physiques.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.	GUINOCHE	T	Biol. Vég. SPCN (Orsay).
MLAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).	ROLLET	T	Chimie (P. C. B.).
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral.	M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (S. P. C. N.).
			CHEVAILEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
			ARNOULT	T	Electronique (Orsay).

CHAPELLE	T	Physique (Orsay).	BAUDOIN	Biologie animale (P. C. B.).
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).	BEAUMONT	Biologie animale (S.P.C.N.).
DENY	T	Mathématiques Gén. (Orsay).	BLAMONT	T Géophysique Ionosphère.
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.	BOURREAU	Botanique.
LUCAS G.	T	Géologique.	CURIE D.	Physique (M. G. P.).
ALLARD	T	Chimie Physique.	DURAND-DELGA ..	Géologie.
BERTHELOT	T	Physique Fondamentale des Hautes Energies (Orsay).	FREON	T Chimie organique (Orsay).
BRICART	T	Météorologie et Physique de l'Atmosphère.	HELLER	T Physiologie végétale.
M ^{me} ALBE-FESSARD	T	Psychophysiologie.	TORTRAT	T Calcul des Probabilités.
FRIEDEL	T	Physique des Solides (Orsay).	CAILLEUX	T Géologie (S. P. C. N.).
M. JULIA	T	Etudes des molécules naturelles complexes.	MAGNAN	T Physique (S. P. C. N.).
LENDER	T	Biologie Animale (S. P. C. N.) (Orsay).	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire.
MAGAT	T	Physico-chimie des Radioéléments.	M ^{lle} FOURCROY ..	Biologie Végétale (S.P.C.N.).
M ^{lle} QUINTIN	T	Electrochimie.	M ^{me} CHOQUET-BRU-	T Méc. Analytique et Méc. céleste.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.	HAT	Physiologie Générale.
BENOIT	T	Physiologie animale (Orsay).	M ^{lle} VEIL	T Microbiologie.
DE POSSEL	T	Analyse numérique.	LWOFF	T Méc. Phys. et Expér. m.
CHARLOT	T	Chimie analytique.	SIESTRUCK	T Méc. Phys. et Expér. m.
HAISSINSKY	T	Radiochimie.	LACOMBE	T Métallur. des métaux Nucl.
LEMÉE	T	Physiol. Vég. (B. M. P. V.) (Orsay).	BROCHARD	T Physique P. C. B. (Orsay).
GUÉRIN	T	Chimie (M. P. C.) (Orsay).	CABANNES	T Mécanique générale.
CHATELET M.	T	Chimie (P. C. B.).	LESEUR	T Mathématiques (M. P. C.) (Orsay).
JEAN	T	Physique Nucléaire (Orsay).	MAZET	T Mécanique générale (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S. P. C. N.).	CAIRE	Géographie phys. et Géol. Dynamique.
MICHEL L.	T	Physique théorique des Hautes Energies (Orsay).	COMOLET	T Mécanique des Fluides.
BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).	CORABOEUF	Physiologie Animale.
BERTEIN	T	Electronique (Orsay).	DELLOUE	Physique de l'exosphère.
BOUSSIÈRES	T	Chimie des Radioéléments (Orsay).	GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
M ^{me} COUTURE	T	Thermodynamique et Méc. Physique.	HOUILLOIN	Biologie Animale (P. C. B.).
ELLENBERGER	T	Géologie appli. s/le terr.	JULLIEN J.	Chimie P. C. B.).
FRANC	T	Biologie animale (P.C.B.).	MALGRANGE	T Tech. Math. de la Phys.
SCHNELL	T	Botanique tropicale (Orsay).	OLIVIER	Antropologie.
STOLKOWSKI	T	Physiologie générale.	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
ACHER	T	Chimie Biologique (Orsay).	BLANC-LAPIERRE ..	Physique ENS. (Orsay).
			CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
			KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
			SAMUEL	T Mathéma. (E. N. S.). fém.
			KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
			THIRY	T Mécanique céleste.

Secrétaire Général..... R. POULLAIN

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de chimie organique à la Faculté des Sciences de Paris.

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.*

A MONSIEUR PIERRE CHOUARD

Professeur de physiologie végétale à la Faculté des Sciences de Paris.

A MONSIEUR PAUL CADIOT

Maitre de conférences à la Faculté des Sciences de Paris.

*Qui ont accepté de juger ce travail,
en témoignage de respectueuse grati-
tude.*

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Académie nationale de Médecine,
Directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles
du Centre national de la recherche scientifique.

Qui m'a accepté dans son laboratoire et m'a prodigué tant de marques d'intérêt.

En témoignage de profonde reconnaissance et de respectueux attachement.

A MONSIEUR JEAN LE MEN

Professeur à l'Ecole nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims.

*Qui n'a pas épargné sa peine pour
me guider dans ce travail et n'a cessé
de me faire profiter de sa grande
expérience.*

Témoignage de profonde gratitude.

A MONSIEUR RENÉ FRANQUET

Directeur de l'Ecole nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims.

A MONSIEUR MAURICE LEULIER

Professeur à l'Ecole nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims.

*En témoignage de profonde et res-
pectueuse gratitude.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*En témoignage de ma profonde
affection.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

La vaste famille des Apocynacées, comprenant des plantes à alcaloïdes, fait l'objet d'études structurales dans le laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction de M. le Professeur M.-M. JANOT.

Tandis qu'un groupe de chercheurs, dirigé par M. le Docteur R. GOUTAREL, se préoccupe plus spécialement des alcaloïdes stéroïdiques, une autre équipe de chercheurs, sous la conduite de M. le Professeur J. LE MEN, se consacre plus particulièrement à l'étude des alcaloïdes du groupe de l'indole.

Depuis de nombreuses années, MM. M.-M. JANOT et J. LE MEN se sont intéressés aux alcaloïdes des feuilles du *Vinca major* et, parallèlement, ont entrepris l'étude d'une espèce voisine, *Vinca difformis*. Dans le cadre de ces recherches, ils ont bien voulu me confier l'étude des alcaloïdes du *Vinca difformis* Pourr.

Le but de ce travail fut donc l'établissement de la structure de deux alcaloïdes, la vincamédine et la vincamajine, découverts dans ce laboratoire. Une technique d'extraction plus appropriée a permis d'isoler deux alcaloïdes non encore signalés dans cette espèce : la vincadifformine dont la structure a été établie et l'akuammidine, de structure connue, mais dont la configuration absolue ainsi que celle de quelques alcaloïdes indoliques apparentés seront précisées dans le présent exposé.

Le plan adopté sera le suivant :

PARTIE THÉORIQUE

- Historique.
- Généralités botaniques.

Isolement des alcaloïdes.

Travaux antérieurs.

Travaux personnels.

- Etude chimique de la vincamajine et de la vincamedine.
- Stéréochimie de la vincamajine et de la vincamédine.
- Etude spectrale.
- Structure de la vincadifformine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

- Conclusion.
- Bibliographie.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier également :

- M. le Docteur C. DJERASSI, Professeur de Chimie organique à l'Université de Stanford, de l'intérêt qu'il a porté à mes recherches et pour les conseils qu'il m'a prodigués.
- M. le Docteur R. GOUTAREL, Directeur scientifique au C. N. R. S., à l'Institut des substances naturelles de Gif-sur-Yvette.
- M. le Professeur J. GUY, pour les spectres I. R. effectués dans son laboratoire par M^{me} HOUELLE et M. HESPEL.
- M. le Professeur Y. RAOUL, qui a bien voulu mettre à ma disposition son spectrographe I. R.
- M. le Docteur ESTRÈVE (Barcelone, Espagne) à qui je dois des envois de feuilles de *Vinca difformis* récoltées sous son contrôle.
- M. le Professeur L. VELLUZ, membre de l'Institut, Directeur scientifique de l'U. C. L. A. F., ainsi que M. R. LÉVY, Directeur du service central d'analyse du C. N. R. S. pour les déterminations microanalytiques.
- M. J. PARELLO, pour l'exécution des spectres R. M. N.

Je tiens à remercier particulièrement M^{lle} T. BARREAU et M. E. FELLION dont la collaboration amicale m'a été précieuse.

J'exprime ma reconnaissance à :

MM. M. AUROUSSEAU, M. LECLERC et M. QUIRIN, maîtres de conférences à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.

Je remercie également :

- M. A. LE HIR, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- M. J. POISSON, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- M. M. ROBBA, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy.
- M^{lle} M. CHOIX, Assistante à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Ainsi que mes camarades du Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, de l'Institut de chimie des substances naturelles de Gif-sur-Yvette et de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims :

- M^{mes} et M^{lles} O. ALBERT, L. CAPLET, L. OLIVIER, M. PLAT, M. SEILLER, Assistantes ; F. KUONG HUU, Docteur ès sciences ; D. DO KHAC, C. CONREUR, C. KAN.
- MM. R. BEUGELMANS, A. CAVÉ, M. KOCH, T. T. LUONG ; G. LEDOUBLE, P. LATHUILLÈRE, F. QUIRIN, M. LEBŒUF, Assistants ; A. CAVÉ, Q. KHUONG HUU, J. LÉVY, X. LUSINCHI, M. PLAT, P. POTIER, F. PUISIEUX, Docteurs ès sciences,

pour le concours qu'ils m'ont apporté.

HISTORIQUE

Les plantes du groupe des « Pervenches » ont suscité un grand intérêt depuis de nombreuses années, tant du point de vue de la chimie végétale que du point de vue clinique.

Dès 1894, PLANCHON décrit les « Produits fournis à la matière médicale par les Apocynacées ». Il relate les emplois indigènes utilisés au Sud Vietnam comme astringent, dépuratif, antidysentérique, antidyspeptique.

En 1911, PAMMEL (57) signale les propriétés abortives du *Vinca major*.

En 1932, deux auteurs anglais (82), étudiant les plantes médicinales de l'Afrique du Sud, notent les actions abortives, astringentes et antidiabétiques du *Vinca major*.

En 1955, A. QUEVAUVILLER, J. LE MEN, M.-M. JANOT (72) montrent que les alcaloïdes totaux du *Vinca major* sont des ganglioplégiques spasmolytiques et qu'ils possèdent des propriétés anesthésiques locales.

De plus, le *Vinca difformis* présente expérimentalement une action hypotensive puissante mais de courte durée.

GÉNÉRALITÉS BOTANIQUES

Le genre *Vinca* appartient à la famille des Apocynacées et comprend de nombreuses espèces herbacées vivaces communément appelées « Pervenches ».

C'est en 1735 que LINNÉ décrit le genre *Vinca*.

« Il le caractérise par ses fleurs du type cinq, à corolle hypocraté-riforme, dont le tube est plus long que le calice, cinq étamines, deux carpelles, un style unique et la présence d'un plateau sous le stigmate. Le fruit, constitué par deux follicules cylindriques à déhiscence longitudinale, renferme de nombreuses graines non ailées » (58).

Selon LINNÉ, le genre *Vinca* comprend huit espèces (52) : *V. minor*, *V. major*, *V. rosea*, *V. lutea*, *V. pusilla*, *V. difformis*, *V. herbacea*, *V. pubescens*.

En 1838, ENDLICHER (25) fait la diagnose du genre « *Lochnera* » et précise les caractères distinctifs des genres *Vinca* et *Lochnera*.

Ces caractères sont résumés dans le tableau :

TABLEAU N° 1

	<i>Vinca</i>	<i>Lochnera</i>
Tiges	couchées	dressées
Fleurs	bleues isolées pétiolées	rosées axillaires subsessiles, groupées
Corolle	tube élargi	tube rétréci
Étamines	insérées au milieu du tube filet geniculé	insérées à la partie supérieure filet court

La même année, G. DON (23) découvre le genre *Catharanthus* dont les caractères botaniques sont très proches de ceux du genre *Lochnera* et décrit l'espèce *Catharanthus roseus* : c'est la raison pour laquelle le nom de *Catharanthus* a été retenu.

G. DON note spécialement la différenciation des genres *Vinca* et *Catharanthus* par deux caractères :

— stigmate poilu et supporté par un plateau chez *Vinca* tandis que ce support est en forme de coupe chez *Catharanthus* ;

— chaque follicule contient un plus grand nombre de graines dans le genre *Catharanthus*.

Plus récemment, le botaniste français M. PICHON (63), en 1948, fait une révision de la famille des Apocynacées. En 1951, le même auteur (64) établit une nouvelle « classification des Apocynacées : les espèces du genre *Vinca* ». C'est ainsi que le genre *Vinca* est classé dans la famille des Apocynacées, sous-famille des Plumérioides, tribu des Alstoniées.

Le tableau suivant, établi à partir de la classification de M. PICHON, résume les principaux caractères du genre *Vinca* (p.).

L'espèce *Vinca major* retiendra surtout notre attention.

Selon PICHON, deux variétés peuvent être distinguées :

— « *Var. major* : *Vinca major* L. et var., var. *glabra* F. Schultz excepta., *Perinvinca major* L. Garsault., *Vinca grandiflora* Salisb., *Vinca ovatifolia* Sto es, *Vinca pubescens* Urv., *Vinca obliqua* Porta.

Limbes arrondis, cordés ou un peu atténués à la base ; bords manifestement ciliés. Sépales ciliés sur les bords. Lobes de la corolle obliquement tronqués.

— *Var. difformis* Pourr. stat. nov. : *Vinca difformis* Pourr., *V. media* Hoffmugg et Link, *V. acutifolia* Bertol., *V. intermedia* Tausch., *Pervinca media* (Hoffmugg et Link) Caruel, *V. obtusiflora* Pau., *V. major* L. var. *glabra* F. Schultz.

Limbes en coin ou arrondis à la base ; bords entiers ou rarement scabres. Sépales glabres ou rarement ciliés en touffe au sommet, ou même sur les bords jusqu'à la base. Lobes de la corolle obliquement tronqués ou atténués en pointe. »

La différence essentielle entre la variété *major* et la variété *difformis* consiste en l'absence, chez cette dernière variété, de cils marginaux tant sur les sépales que sur les feuilles.

Il faut toutefois signaler la présence de poils en touffe chez certains sujets, soit sur les sépales, soit sur les feuilles.

Il existerait donc ainsi des termes de transition et c'est pourquoi M. PICHON considère le *Vinca difformis* comme une variété de l'espèce *Vinca major*.

Cependant, du point de vue chimique, les travaux antérieurs (26) montrent de très nettes différences entre le *Vinca major* et le *Vinca difformis*, comme en témoigne le tableau n° 3.

TABEAU N° 3

<i>Vinca major</i> : feuilles	<i>Vinca difformis</i> : feuilles	<i>Vinca difformis</i> : tiges
Reserpinine (38)	Vincamédine (43)	Vincamédine (44)
Akuammine (Vincamajoridine) (40)	Vincamajine (26)	Sarpagine (44)
Vincamajine (41)	« Alcaloïde X » (26)	(Vincamirine) (44)
Vincamajoréine (42)	Akuammidine (31)	
	Vincadiiformine (31)	

TABLEAU N° 2

Pousses	Glandes foliaires	Corolle	Sépales	Limbe	
Toutes analogues plus ou moins insérées au milieu du pétiole, couchées.		tube court		bords lisses	<i>V. herbacea</i> var. <i>libanotica</i>
				bords scabres ou ciliés	var. <i>herbacea</i>
		tube long		bords lisses	var. <i>sessilifolia</i>
Dimorphes : florifères, dressées ; stériles, retombantes, ou au-dessus,			5 à 17 mm	bords lisses	<i>V. major</i> var. <i>difformis</i> .
				bords ciliés	var. <i>major</i> .
			2,5 à 5 mm		<i>V. minor</i> .

ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

TRAVAUX ANTÉRIEURS

La méthode d'extraction proposée par M.-M. JANOT et J. LE MEN a dû être modifiée par la suite car elle aboutit à des alcaloïdes totaux assez impurs. Cette technique consistait à épuiser la poudre de feuilles du *Vinca difformis* par lixiviation avec un mélange éthanol-acide acétique. L'acide acétique dilué réalise rapidement l'épuisement de la drogue et, du fait de la faible acidité du milieu, ne provoque que peu d'altérations des substances traitées. Par contre, ce procédé entraîne l'extraction, à côté des alcaloïdes, de nombreuses substances indésirables. Il est donc nécessaire de filtrer cette colature acétique afin d'éliminer, le plus possible, la chlorophylle et divers latex et résines.

Après alcalinisation et extraction par l'éther, suivies d'une distillation, la solution étherée laisse un résidu constitué par les alcaloïdes totaux.

La purification, indispensable, se fait par passages successifs en phase aqueuse acide puis phase organique étherée.

Cette technique fut modifiée par M.-M. JANOT, J. LE MEN et C. FAN (44) et c'est ce nouveau procédé d'extraction que nous avons adopté.

TRAVAUX PERSONNELS

Le principe de la technique que nous avons utilisée, est une percolation, à froid et par l'éther, de la poudre de feuilles préalablement alcalinisée par trituration avec de l'ammoniaque.

De cette solution étherée, les alcaloïdes sont déplacés à l'état de chlorhydrates par épuisements par de l'eau chlorhydrique. Puis, par passage en milieu alcalin, extraction des bases ainsi obtenues par de l'éther, évaporation à basse température de la solution étherée. On recueille un résidu constitué par le totum alcaloïdique.

Une chromatographie sur alumine permet de séparer les divers alcaloïdes :

— par élution avec le benzène, un nouvel alcaloïde est isolé, et a été nommé vincadiformine, puis les fractions benzéniques suivantes éluent la vincamédine ;

— par élution avec le mélange benzène-éther, dans des proportions croissantes, on isole tout d'abord la vincamajine puis un alcaloïde non encore décrit dans cette plante : l'akuammidine ;

— par le mélange éther-méthanol diverses fractions alcaloïdiques sont éluées mais n'ont pas encore été étudiées.

Cette extraction a pour premier but d'isoler en quantité notable les alcaloïdes majeurs des feuilles de *Vinca difformis* Pourr. et ensuite de déceler la présence éventuelle d'alcaloïdes secondaires, pressentis dans des extractions antérieures, et d'en isoler une quantité notable en vue d'une identification.

Par ce procédé et après chromatographie sur alumine d'activité I, nous avons donc isolé deux alcaloïdes (31) non encore décrits dans cette espèce botanique :

— la vincadifformine. $F = 125^\circ$.

Un chapitre ultérieur sera consacré à la description de ses constantes physiques et à l'établissement de sa structure.

— Un alcaloïde, nouveau semble-t-il, a cependant pu être identifié à l'un des alcaloïdes isolés du *Picralima nitida* Stapf (34) : l'akuammidine.

Les constantes physico-chimiques sont identiques à celles d'un échantillon provenant du *Picralima* : le point de fusion du mélange est inchangé, les spectres I. R. et U. V. sont exactement superposables.

TABLEAU N° 4

	<i>Picralima</i>	<i>Vinca</i>									
F	cristallisé dans éther 241°	[cristallisé dans = benzène-éther 243°									
$[\alpha]_D$	+ 24° (MeOH) c = 1,16	24° (MeOH) c = 0,61									
U.V.	λ max. : 227 m μ , log. ϵ 4,38 280 m μ , log. ϵ 3,79	id.									
Analyse $C_{21}H_{24}O_3N_2$											
	calc. tr.	<table> <tr> <td>C %</td> <td>H %</td> <td>O %</td> </tr> <tr> <td>71,38</td> <td>6,87</td> <td>13,72</td> </tr> </table>	C %	H %	O %	71,38	6,87	13,72			
C %	H %	O %									
71,38	6,87	13,72									
		<table> <tr> <td>C %</td> <td>H %</td> <td>O %</td> </tr> <tr> <td>71,57</td> <td>6,86</td> <td>13,62</td> </tr> <tr> <td>71,39</td> <td>6,96</td> <td>13,58</td> </tr> </table>	C %	H %	O %	71,57	6,86	13,62	71,39	6,96	13,58
C %	H %	O %									
71,57	6,86	13,62									
71,39	6,96	13,58									

La formule brute fut établie par HENRY (34) et, récemment, dans le laboratoire du Professeur JANOT, J. LÉVY et J. LE MEN ont déterminé les groupements fonctionnels ainsi que le squelette (51).

La stéréochimie de cet alcaloïde fera l'objet d'un chapitre ultérieur dans le présent travail.

VINCAMAJINE - VINCAMEDINE

PLAN

TRAVAUX ANTÉRIEURS

TRAVAUX PERSONNELS

Confirmation des résultats antérieurs.

- Examen des spectres de masse des deux alcaloïdes.
- Examen des spectres de R. M. N. des deux alcaloïdes.
- Acétylation de la vincamajine.

Squelette de la vincamajine - corrélation avec d'autres alcaloïdes.

Oxydation de la vincamajine.

Réactions de l'aldéhyde ester.

1° Réduction par LiAlH_4 .

2° Action de BH_3K .

3° Action du tertio-butylate de K.

Préparation de la $\text{N}_{(a)}$ -méthy-désoxy-10-sarpagine.

Structure de la vincamajine et de la vincamedine.

VINCAMAJINE — VINCAMEDINE

L'étude de ces deux alcaloïdes a été commencée au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie par M.-M. JANOT, J. LE MEN avec la collaboration successive de Y. HAMMOUDA et Y. GABBAI puis de C. FAN. Les auteurs pratiquent l'analyse fonctionnelle de ces deux alcaloïdes et mettent en évidence l'identité du squelette de leur molécule et la nature de leurs relations structurales.

Le présent travail confirme les conclusions de ces auteurs et les complète en apportant les preuves de la structure et de la configuration absolue de ces deux alcaloïdes.

A l'occasion de cette étude, des corrélations établies entre la vincamajine et la vincamédine d'une part, et, d'autre part, l'akuamidine, la polyneuridine, la voachalotine et la macusine A permettent de déterminer ou de confirmer la structure de ces derniers alcaloïdes et de préciser leur stéréochimie.

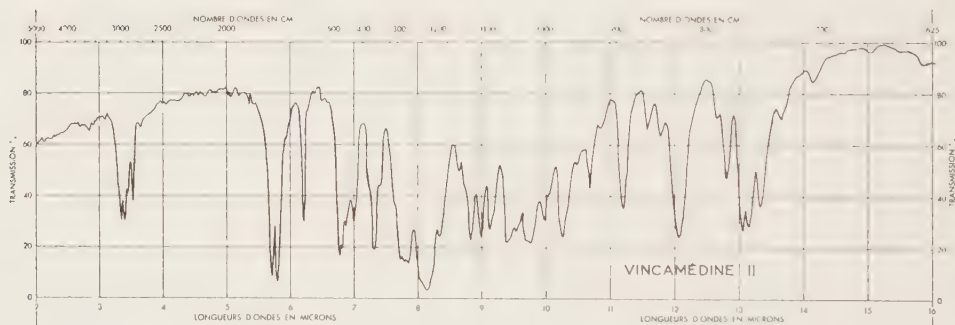


Fig. 1

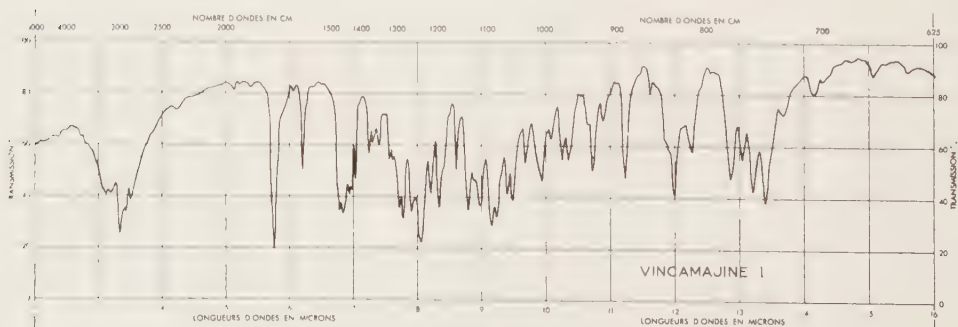


Fig. 2

Vincamédine :

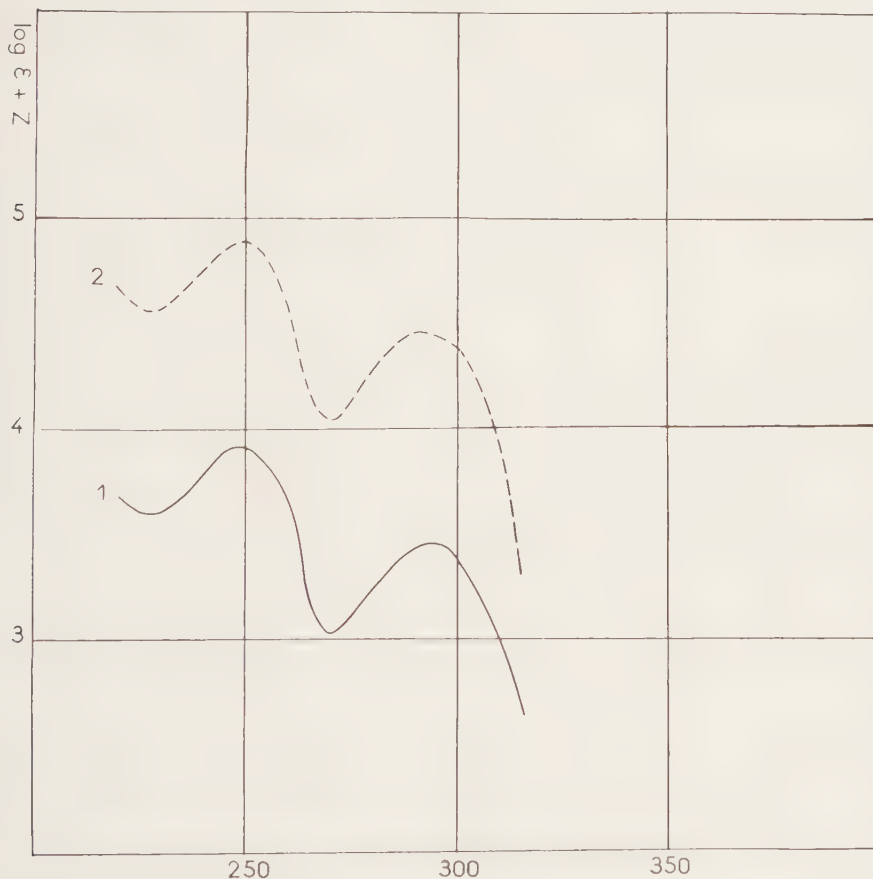
La vincamédine recristallisée dans un mélange acétone-cyclohexane se présente sous forme de gros prismes incolores. $F = 186^\circ$ (bloc).

Elle répond à la formule brute $C_{25}H_{35}O_4N_2$ et comporte un groupement OCH_3 et un groupement $N-CH_3$, mais pas d'hydrogène mobile.

Elle est douée d'un pouvoir rotatoire lévogyre $(\alpha)_D = -66^\circ \pm 2^\circ$ (chloroforme).

Son spectre U. V. (fig. 3) présente deux maxima à $\lambda_{\text{m}\mu}$; log. ε : 250 ; 3,92 et 295 ; 3,45 et correspond à un chromophore indolinique. Ce spectre est inchangé en milieu alcalin ou en milieu acide.

FIG. 3



SPECTRES U. V. = 1. VINCAMEDINE : $Z = 0$
 2. VINCAMAJINE : $Z = +1$

L'examen du spectre I. R. (fig. 1) révèle quelques pics caractéristiques : à $1\,710\text{ cm}^{-1}$: CO ester

à $1\,735\text{ cm}^{-1}$: dérivé O-acétylé

$1\,245\text{ cm}^{-1}$:

$1\,615\text{ cm}^{-1}$: bande d'insaturation

entre 770 et 810 cm^{-1} : benzène 1-2-disubstitué.

Vincamajine :

Recristallisée dans l'éther, la vincamajine se présente sous forme de fines aiguilles incolores. $F = 224^\circ$ (bloc de Maquenne).

Elle répond à la formule brute $C_{22}H_{26}O_3N_2$ et selon les analyses, comporte un groupement O-CH₃, un groupement N-CH₃ et un hydrogène mobile.

Son spectre U. V. est de type indolinique avec des maxima d'absorption à : $\lambda_{\text{m}\mu}$; log. ϵ : 248 ; 3,68 et 291 ; 3,23.

Comme dans le cas de la vincamédine, ce spectre indolinique est inchangé en présence d'ion OH⁻.

Son spectre I. R. (fig. 2) met en évidence des bandes à :

— $3\,090\text{ cm}^{-1}$: OH associé

— $1\,720\text{ cm}^{-1}$: CO ester en position normale

— $1\,615\text{ cm}^{-1}$: bande d'insaturation

— vers 800 cm^{-1} : des bandes correspondant au benzène disubstitué.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

De ces premières déterminations, il découle que ces deux alcaloïdes ont des spectres U. V. typiquement indoliniques et pratiquement superposables.

La comparaison des formule globales ($C_{24}H_{28}O_4N_2$) et ($C_{22}H_{26}O_3N_2$) fait ressortir une différence de C_2H_2O correspondant bien à un groupement acétyl ; dans le cas de la vincamajine, cette différence est compensée par l'apparition d'un hydrogène mobile.

Les réactions chimiques, entreprises afin de démontrer le bien-fondé de ces hypothèses, confirment en effet la présence d'un groupement ester par la formation d'un même acide, dans les deux cas. De plus, les diols formés à partir de la vincamédine et de la vincamajine ont été reconnus comme identiques.



Détermination des groupements fonctionnels

Les recherches sur ces alcaloïdes, effectuées en 1956, dans le laboratoire du Professeur JANOT par J. LE MEN (43), conduisirent aux conclusions suivantes :

Ces alcaloïdes peuvent se rattacher au groupe des alcaloïdes indoliniques déjà rencontrés dans d'autres Apocynacées telles que *Picralina*, *Rauwolfia*.

Puis, dans ce même laboratoire, M^{lle} GABBAI (26), démontre la nature des groupements fonctionnels de la vincamédine.

Le dosage, par la méthode de Kuhn-Roth, indique la présence de deux groupements $C-CH_3$.

L'examen du spectre I. R., laissant prévoir l'existence, soit d'une fonction ester et d'une fonction carbonylée, soit de deux fonctions esters, l'auteur étudie ces groupements au moyen de trois réactions.

1. — Réduction par $LiAlH_4$:

L'action de $LiAlH_4$, soit sur la vincamédine, soit sur la vincamajine, permet d'obtenir le même alcool IV, produit non cristallisable mais dont le spectre I. R. correspond à la disparition des bandes vers 1720 cm^{-1} . L'action de l'anhydride acétique sur l'alcool IV obtenu à partir de la vincamajine ou de la vincamédine conduit au même dérivé monoacétylé.

2. — De plus, la *saponification* au moyen de la potasse méthanolique de la vincamajine ou de la vincamédine se solde par l'obtention du même acide vincamajique III.

3. — *L'hydrolyse partielle* de la vincamédine II au moyen d'une solution méthanolique d'acide chlorhydrique gazeux conduit effectivement à l'obtention de la vincamajine (45).

Ces résultats montrent l'identité des squelettes moléculaires des deux alcaloïdes ; ils établissent avec certitude la présence d'un groupement ester méthylique dans les deux molécules.

Cependant, si l'hydrolyse partielle de la vincamédine permet de préparer la vincamajine, la réaction inverse d'acétylation de la vincamajine n'avait pu être réalisée. Ce fait est à rapprocher de l'obtention d'un dérivé monoacétylé à partir de l'alcool IV.

De ces quelques réactions, laissant inchangé le chromophore et ne transformant que les groupements fonctionnels, il résulte que :

— la vincamajine et la vincamédine sont des *alcaloïdes indoliques* dont le N_(a) est méthylé et dont le noyau A n'est pas substitué ;

— la vincamédine possède :

un groupement carbométhoxyle hydrolysable en une fonction acide non méthylable ou réductible en une fonction alcool acétylable ;

une fonction ester acétique susceptible d'être hydrolysée en une fonction alcool non acétylable ;

— la vincamajine comprend :

une fonction alcool non acétylable pouvant être soit une fonction alcool tertiaire, soit une fonction alcool secondaire, mais à l'intérieur d'une « cage » et très difficilement attaquable par le réactif, ou une fonction alcool secondaire non acétylable du fait de la proximité et de l'encombrement stérique du groupement carbométhoxyle ;

une fonction carbométhoxyle transformable en fonction acide ou réductible en fonction alcool primaire acétylable.

TRAVAUX PERSONNELS

CONFIRMATION DES RÉSULTATS ANTÉRIEURS

I. — *Examen des spectres de masse des deux alcaloïdes :*

Les résultats qui viennent d'être exposés se trouvent entièrement confirmés à l'aide des techniques spectroscopiques modernes maintenant à notre disposition.

Les pics moléculaires observés sur les spectres de masse des deux alcaloïdes (vincamajine, m/e : 366 et vincamédine, m/e : 408) corroborent les formules globales déduites de l'analyse élémentaire.

L'étude détaillée des spectres de masse sera abordée dans un chapitre ultérieur, ce qui, d'ailleurs, respectera l'ordre chronologique de nos recherches.

Nous pouvons noter cependant que, dans la région des masses faibles allant jusqu'à m/e 222, les spectres de masse de ces deux alcaloïdes (fig. 4 et 5) sont pratiquement superposables à l'intensité des pics près. Il faut toutefois excepter la présence, dans le

spectre de la vincamédine, d'un pic situé à m/e 43 $\left(\begin{array}{c} -C^+=O \\ | \\ CH_3 \end{array} \right)$

absent dans le spectre de la vincamajine.

Ce fait montre bien l'identité des squelettes des deux alcaloïdes et indique que la molécule de vincamédine subit, dans l'appareil, une dégradation thermique précoce avec perte du reste acylé.

Ce n'est que dans le domaine des masses élevées que l'on trouve des pics correspondant, dans le spectre de la vincamédine, à des fragments ayant conservé ce groupement : m/e 264 — m/e 333 et naturellement m/e 408 : M^+ . Ces pics sont les homologues, dans le spectre de la vincamajine, de pics plus légers de 42 unités de masse : m/e 222, m/e 291 et m/e 366 : M^+ .

II. — *Examen des spectres de R. M. N. des deux alcaloïdes :*

Sur le spectre de R. M. N. de la vincamédine (fig. 6), on note :

— un ensemble A de pics situé entre 5,6 et 7,5 p. p. m. caractéristique des quatre protons du benzène ortho-disubstitué ;

— un pic D à 3,68 p. p. m. correspondant à trois protons, attribuable au méthoxy du groupement ester méthylique ;

VINCAMAJINE



Fig. 1

VINCATIEDINE



Fig. 5

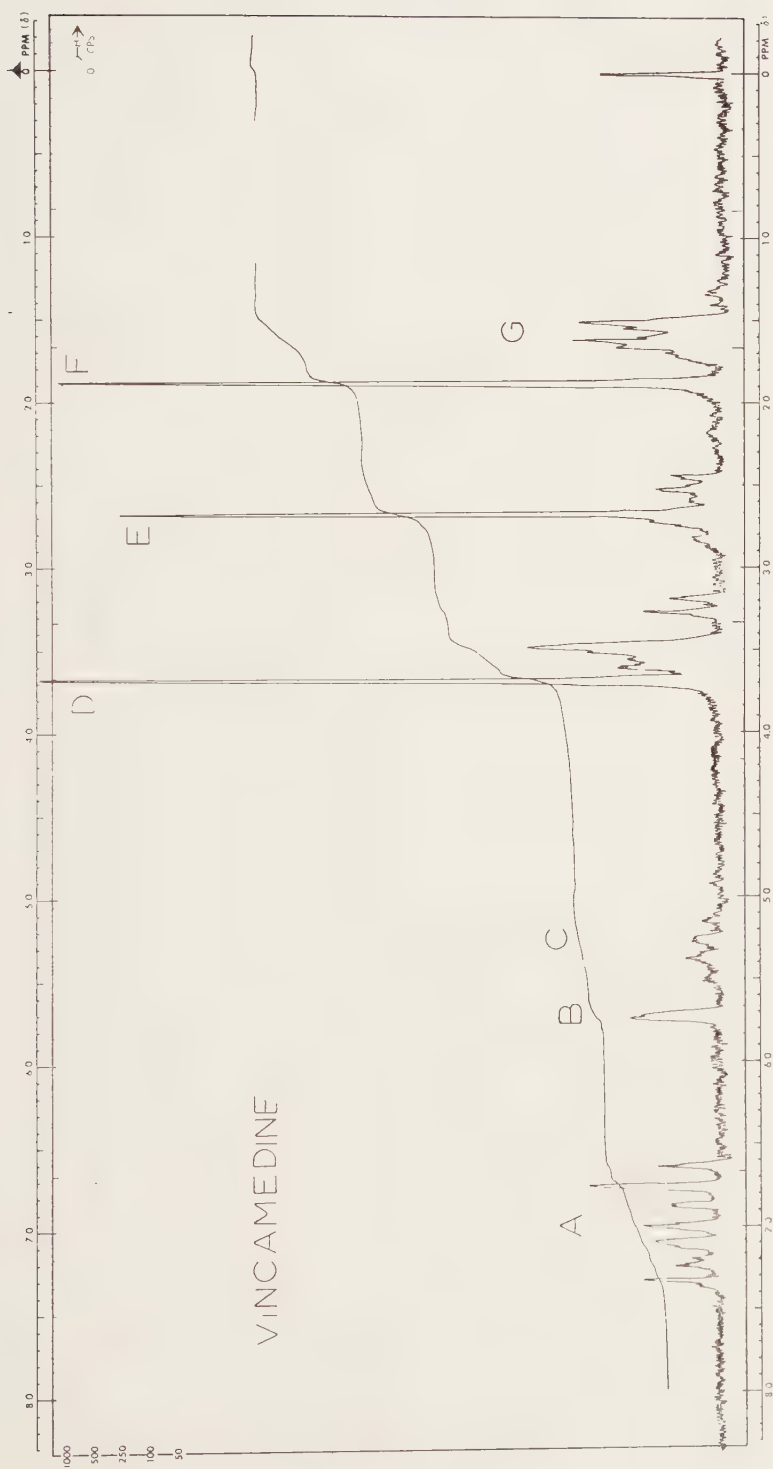


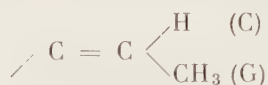
Fig. 6

— un pic E à 2,68 p. p. m. (trois protons) dû au groupement méthylimino ;

— un pic F à 1,88 p. p. m. dû aux trois protons du radical acétyle ;

— un quadruplet C centré sur 5,3 p. p. m. ($J = 7$ cps.) dû à un seul proton et un doublet G centré sur 1,57 p. p. m. ($J = 7$ cps.).

Cet ensemble de pics peut être attribué à la présence d'une chaîne éthylidène, le quadruplet correspondant au proton oléfinique et le doublet au groupement $-CH_3$.



— un singulet B à 5,72 p. p. m. (un proton).

Le spectre de R. M. N. de la vincamajine (fig. 7) est comparable à celui de la vincamédine. On y trouve en particulier :

— les pics aromatiques A ;

— le pic D du groupement ester méthylique à 3,70 p. p. m. ;

— le pic E du groupement $N-CH_3$ à 2,62 p. p. m. ;

— comme on pouvait s'y attendre, le pic F (groupement acétyle) a disparu ;

— le doublet G ($-CH_3$) se retrouve centré sur 1,59 p. p. m. et le quadruplet C (proton oléfinique) centré sur 5,25 p. p. m. ;

— le singulet B a subi un déplacement de 1,47 p. p. m. vers les champs élevés et se trouve maintenant à $\delta = 4,25$ p. p. m.

Ce pic doit donc, selon toute vraisemblance, être attribué à un proton porté par le même atome de carbone que le groupement acétylé de la vincamédine. De plus, ce résultat fait fortement suspecter la nature secondaire du groupement alcoolique intéressé. On sait en effet que (37) réciproquement le pic dû au proton contigu à un tel groupement alcoolique secondaire subit, par acétylation, *un déplacement paramagnétique* (vers les champs faibles) supérieur à 1 p. p. m.

Notons ici que le simple examen des spectres de masse et des spectres de R. M. N. permet d'attribuer à la vincamédine la constitution d'une O-acétyl vincamajine ; le groupement alcoolique étant vraisemblablement secondaire.

III. — Acétylation de la vincamajine :

Une dernière confirmation chimique de cette relation structurale a été apportée par l'acétylation réussie de la vincamajine par action prolongée de l'anhydride acétique en milieu pyridinique.

Cette réaction conduit effectivement à la formation de la vincamédine.



FIG. 7

SQUELETTE DE LA VINCAMAJINE

et structure de la voachalotine (tableau n° 5).

La considération de la formule globale de la vincamajine, la présence d'un cycle benzénique et d'une double liaison (établie par l'examen du spectre R. M. N. et les expériences d'hydrogénation catalytique) montrent qu'il s'agit d'un alcaloïde N_(a)-méthyl indolinique hexacyclique présentant :

- une chaîne éthyliène,
- un groupement ester méthylique,
- un groupement alcoolique difficilement acétylable mais dont le spectre de R. M. N. laisse supposer la nature secondaire.

I. — Oxydation de la vincamajine :

C'est dans le but d'attaquer ce groupement alcoolique secondaire que la vincamajine est soumise à l'action de réactifs oxydants.

Diverses variantes de la réaction d'OPPENAUER ont été tentées, mais ne conduisent pas à la cétone attendue, la matière première est récupérée presque intégralement inchangée.

L'action brève du complexe anhydride chromique-pyridine sur une solution pyridinique de vincamajine ne fournit pas davantage la cétone espérée, mais permet d'isoler un dérivé V cristallisant dans l'éther. F : 230°, $[\alpha]_D = 0^\circ \pm 2$ (Ethanol). De façon inattendue, son spectre U. V. (fig. 9) λ max. 226 m μ , log. ϵ 4,54 et 285 m μ , log. ϵ 3,96 est celui d'un composé de type indolique, légèrement déplacé vers les grandes longueurs d'onde. Son spectre I. R. (fig. 8) montre d'ailleurs la disparition du pic initialement situé à 1 615 cm⁻¹ dans le spectre de la vincamajine, et classiquement attribué à l'enchaînement indolinique. De plus, à côté du pic « ester » à 1 715 cm⁻¹ un pic à 1 695 cm⁻¹ correspond à la création d'une fonction carbonylée. La présence d'une telle fonction est prouvée par le caractère positif du test à la dinitro-2-4-phényl hydrazine, pratiqué sur ce produit d'oxydation.

Enfin, le spectre R. M. N. de ce dérivé montre à δ : 9,60 p. p. m. un pic correspondant à un seul proton, caractéristique d'un atome d'hydrogène aldéhydique.

L'analyse élémentaire de ce composé conduit à lui attribuer la formule globale C₂₀H₂₁O₃N₂, confirmée ultérieurement par la présence du pic moléculaire à m/e : 364 sur son spectre de masse et correspondant à une structure indolique pentacyclique.

L'action de l'anhydride chromique dans la pyridine a donc bien, selon toute évidence, réalisé l'oxydation du groupement alcoolique initial de la vincamajine, mais cette transformation s'est accompagnée de la rupture d'une liaison et de l'aromatisation du système indolinique.

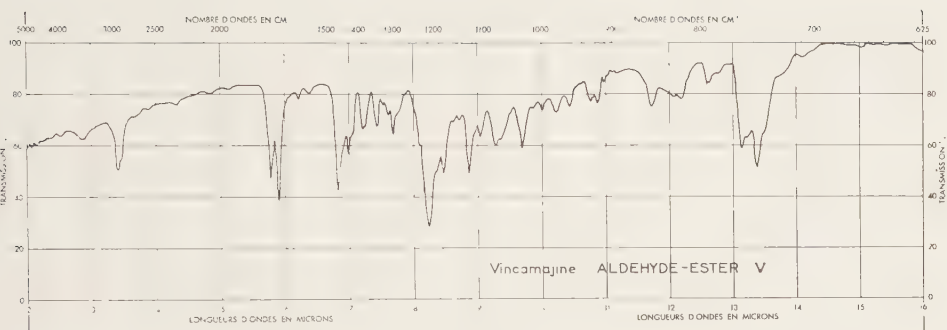


FIG. 8

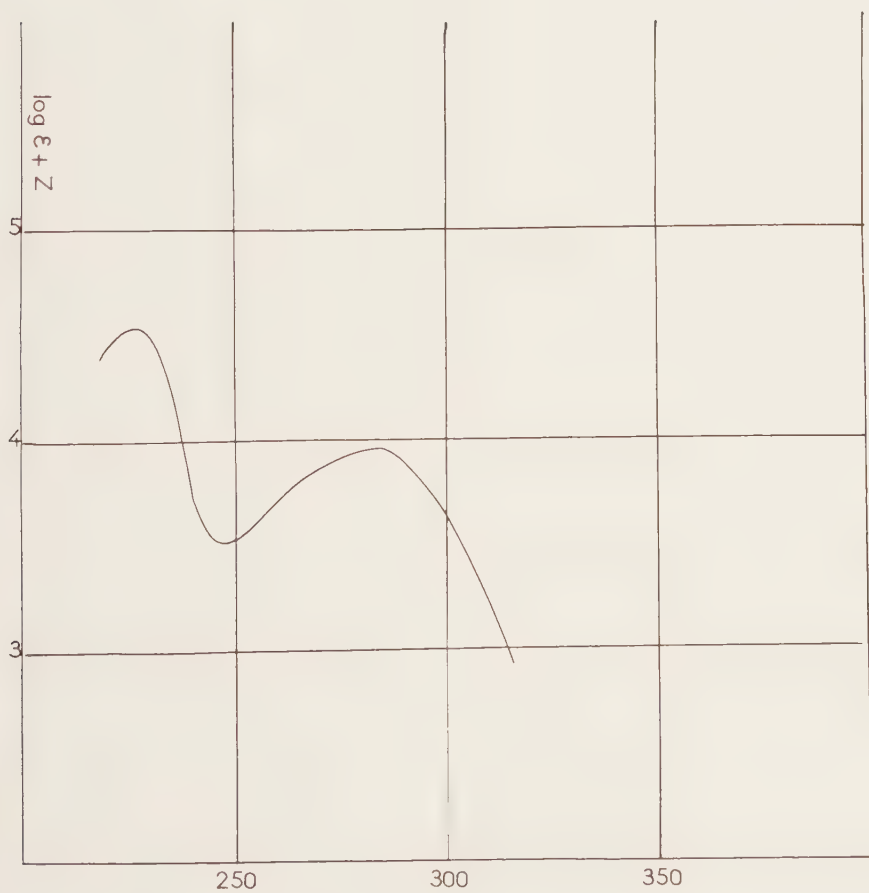


FIG. 6

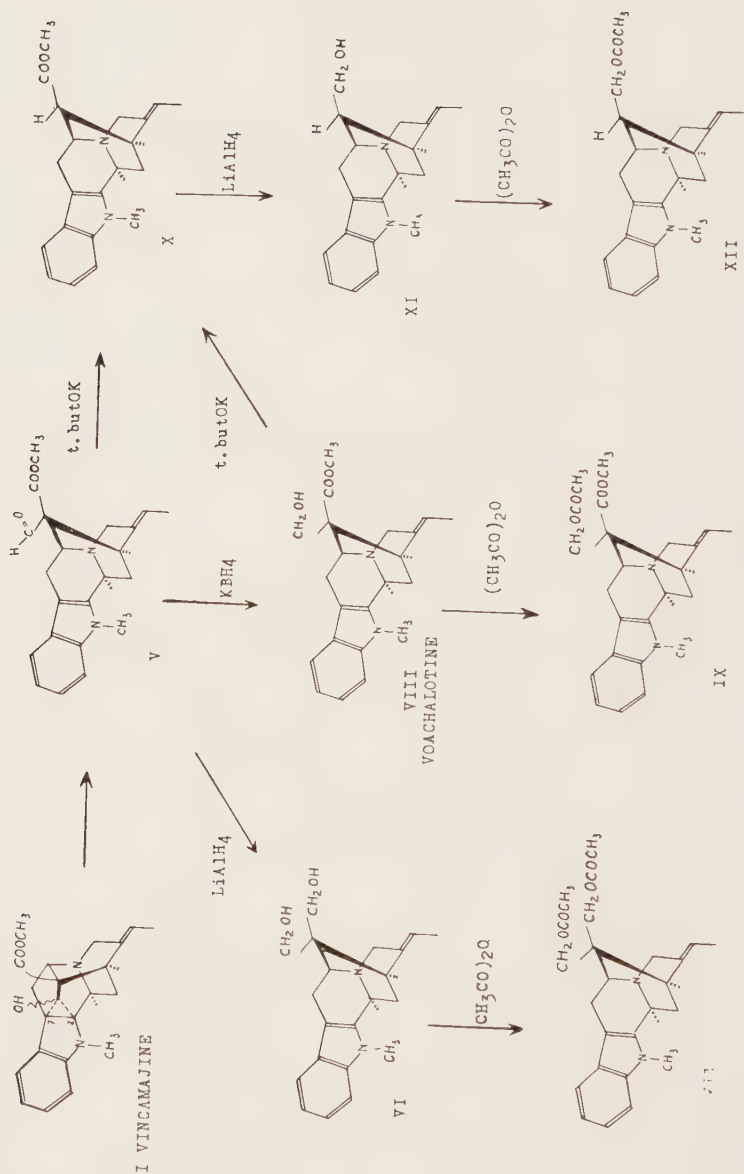


TABLEAU N° 5

Le caractère simultané de ces transformations permet de penser que l'atome de carbone porteur du groupement hydroxylé est contigu à l'enchaînement indolinique et laisse à nouveau suspecter la nature secondaire du groupement alcoolique de la vincamajine.



Outre les caractéristiques spectrales de ce dérivé oxydé, l'obtention de plusieurs de ses dérivés permet de confirmer la présence, dans la molécule, des groupements aldéhydique et ester méthylique et d'en préciser les relations.

Il sera indiqué comment, par un mécanisme inverse, une réaction de réduction permet de transformer l'aldéhyde ester V en un composé indolinique.

II. — Réactions de l'aldéhyde ester V :

1° *Réduction par LiAlH_4* : la réduction du composé V au moyen de l'hydruide d'aluminium-lithium dans l'éther anhydre permet d'isoler un dérivé VI $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2$, $F : 294^\circ$, $(\alpha)_D = -25^\circ$ (Ethanol), dont le spectre U. V. est demeuré indolique.

Son spectre I. R. se caractérise par la disparition de toute absorption dans la région de 1700 cm^{-1} témoignant ainsi de la réduction des deux groupements carbonyles préexistants, tandis qu'une large bande à 3300 cm^{-1} montre la formation de groupements alcooliques.

L'acétylation de ce dérivé VI fournit le composé VII ; $F : 183^\circ$; $(\alpha)_D = -51^\circ$ (chloroforme) et $0^\circ \pm 2$ (Ethanol) dont la formule globale $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_2$ correspond à la fixation de deux radicaux acétyle. Son spectre I. R. montre la disparition de toute absorption dans les régions de 3000 cm^{-1} et l'apparition d'une large bande vers 1725 cm^{-1} et d'un pic à 1260 cm^{-1} caractéristiques des groupements O-acétyle.

Ce composé VII est donc le dérivé 0,0-diacétylé du diol VI dont l'origine et la facile acétylation indiquent qu'il est biprimaire.

2° *Action de BH_3K* : dans le but de réduire le seul groupement aldéhydique de l'aldéhyde ester indolique V, ce composé est soumis à l'action du borohydrure de potassium. Le produit VIII obtenu $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2$, $F : 218^\circ$, $(\alpha)_D = -1^\circ \pm 2$ (chloroforme) possède bien un groupement alcoolique, comme en témoigne la préparation de son dérivé O-acétylé IX, $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2$; $F : 178^\circ$, $(\alpha)_D = -34^\circ$ (chloroforme).

Signalons dès maintenant que les constantes physiques de l'alcool ester VIII et de son dérivé acétylé IX, ainsi que leurs caractéristiques spectrales se sont révélées être identiques à celles de la voachalotine et de son dérivé O-acétylé. La voachalotine est un alcaloïde indolique isolé des écorces du *Voacanga chaltiana* PIERRE ex

STAPF par PECHER, DEFAY, GAUTIER, PEETERS, MARTIN et VANDERMEERS (59) et pour laquelle une structure erronée, de type ibogaïne, avait été proposée par les auteurs belges.

La détermination de la structure de la vincamajine a ainsi permis d'élucider celle de la voachalotine.

Le spectre I. R. de l'alcool ester VIII (voachalotine) déterminé dans l'huile de paraffine, montre un phénomène particulier : la présence de trois pics groupés entre 1 700 et 1 750 cm^{-1} .

Cependant, le spectre déterminé dans le bromure de potassium montre un seul pic « ester » à 1 715 cm^{-1} . Ce phénomène ne peut recevoir aucune explication simple mais il semble lié à la présence simultanée des groupements alcool et ester. En effet, le spectre de l'aldéhyde ester (fig. 8) déterminé dans l'huile de paraffine ne présente aucun caractère « aberrant » dans la région de 1 700 cm^{-1} .

3° *Action du tertibutylate de potassium* : dans le but de préciser la proximité du groupement alcoolique et du groupement ester dans sa molécule, le composé VIII (voachalotine) a été soumis à l'action du butylate tertiaire de potassium dans le benzène anhydre. La réaction se solde par la perte des éléments du formaldéhyde et le produit X obtenu, F : 170°, $(\alpha)_D = -11^\circ$ (EtOH) répond à la formule $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2$.

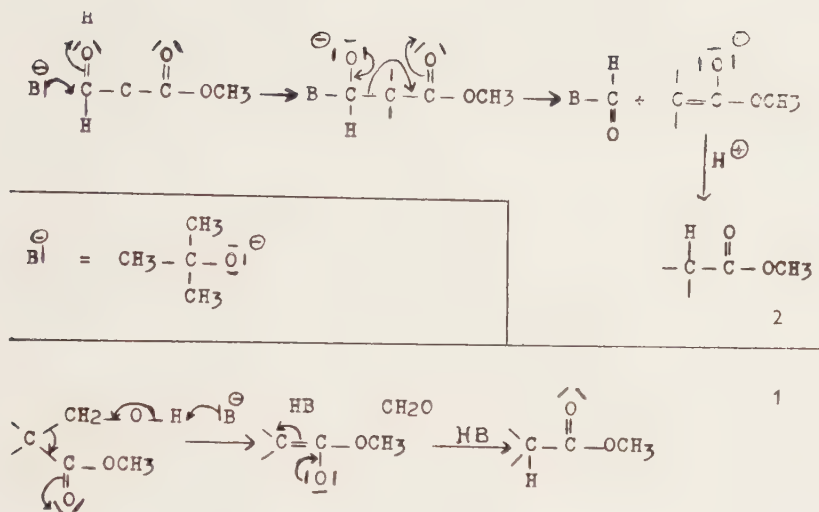
Son spectre I. R. montre la persistance du pic ester à 1 710 cm^{-1} et la disparition de toute absorption dans la région des « hydrogènes mobiles ». Une telle réaction a été pratiquée par CONROY, BOOK, BERNASCONI, IKAN, KURTZ, ROBINSON (17) sur l'échitamine au sein du tertibutanol. Elle a été modifiée et appliquée à l'akuammidine par LÉVY, LE MEN et JANOT (60) qui, en opérant en solution dans le benzène anhydre, accroissent notablement les rendements.

Il s'agit, dans cette réaction, d'une fragmentation de type rétroaldolisation qui tend à prouver que le groupement alcoolique primaire $-\text{CH}_2\text{OH}$ et le groupement ester $-\text{COOCH}_3$ du dérivé VIII sont portés par le même atome de carbone et s'interprète par le mécanisme suivant (1) :

L'ester X peut d'ailleurs être obtenu de manière plus directe en soumettant l'aldéhyde ester V lui-même à l'action du tertibutylate de potassium, dans les mêmes conditions expérimentales que ci-dessus.

Dans ce cas, on assiste à la perte des éléments de l'oxyde de carbone et la réaction s'interprète par le mécanisme ci-après (2) qui constitue le processus opposé à celui de la formylation sur un carbone activé.

Il faut noter que dans le premier cas, l'ion terbutylate attaque l'atome d'hydrogène alcoolique et que l'atome de carbone éliminé se sépare sous forme de formaldéhyde. Dans le second cas, l'ion terbutylate attaque le carbone aldéhydique électronégatif qui s'élimine sous forme de formiate.



III. — Préparation de la $N_{(a)}$ méthyl désoxy-10-sarpagine :

L'action de l'hydrure d'aluminium-lithium sur l'ester X conduit à l'alcool XI $C_{20}H_{21}ON_2$, $F : 193^\circ$, $(\alpha)_D = + 20^\circ$ (méthanol) et $+ 23^\circ$ (éthanol) dont le spectre I. R. est caractérisé par la disparition de la bande « carbonyle » et l'apparition d'un pic à $3\,310\text{ cm}^{-1}$ et dont le dérivé acétylé XII, $C_{22}H_{23}O_2N_2$, $F : 172^\circ$, $(\alpha)_D = - 10^\circ$ (méthanol) et $+ 8^\circ$ (chloroforme) (I. R. caractérisé par des pics O-acétyle à $1\,725$ et $1\,240\text{ cm}^{-1}$) a été préparé.

Les constantes physiques et les caractéristiques spectrales de ces deux derniers produits XI et XII sont identiques à celles de dérivés préparés par TAYLOR et ses collaborateurs (12) à partir de la sarpagine (tableau n° 19).

La structure et la configuration absolue de la sarpagine ayant été établies grâce à une corrélation chimique avec le corynanthéine (13), cette identification permet d'attribuer à l'aldéhyde ester V issu de la vincamajine la structure et la configuration V représentées sur le tableau n° 6.

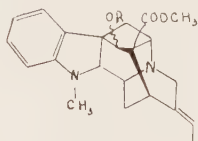
En particulier, l'hydrogène porté par l'atome de carbone C_{15} possède la configuration αH .

Or, pour toutes les structures présentant le squelette de la sarpagine et en particulier pour l'aldéhyde ester V et ses dérivés, la configuration relative des trois centres d'asymétrie C_3 - C_5 et C_{15} est interdépendante.

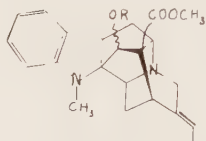
De plus, l'origine du groupement aldéhydique de V permet d'attribuer au carbone 16 la configuration représentée sur le tableau n° 6.

Cette identification permet également d'attribuer à la voachalotine la structure et la configuration représentée par la formule VIII (tableau n° 5).

Cependant, il faut tenir compte que la préparation du dérivé V à partir de la vincamajine nécessite la rupture d'une liaison carbone-carbone. Ce fait laisse pour la structure de la vincamajine elle-même deux éventualités : Ia et Ib entre lesquelles il est nécessaire de trancher. Parallèlement, la vincamédine sera représentée par IIa et IIb.



I a R = H
II a R = CO CH₃



I b R = H
II b R = CO CH₃

STRUCTURE DE LA VINCAMAJINE ET DE LA VINCAMÉDINE

(tableaux n^{os} 6 et 7).



Il semblait que le mécanisme d'oxydation de la vincamajine par le complexe anhydride chromique-pyridine dût permettre de trancher entre les structures Ia et Ib ($R = H$) pour la vincamajine.

Dans le but de préciser ce mécanisme d'oxydation, la même réaction a été pratiquée sur la vincamédine et la substitution du groupement alcoolique secondaire de la vincamajine, par un radical acétyle devait empêcher la formation de l'aldéhyde ester V et permettre ainsi de fixer une étape intermédiaire de cette réaction.

Cette expérience était suggérée par les travaux de W. I. TAYLOR (14) sur l'oxydation chromique de l'O-acétyl désoxy-21 ajmaline et les résultats obtenus dans l'un et l'autre cas se sont révélés parallèles.

L'action prolongée sur la vincamédine du complexe anhydride chromique-pyridine, suivie d'un passage du mélange réactionnel sur alumine alcaline, puis d'une chromatographie sur alumine neutre permet d'isoler deux produits :

le dérivé le moins polaire XIII, cristallisé dans l'éther, $F = 204^{\circ}$, $(\alpha)_D = + 8^{\circ}$ (chloroforme), répond à la formule globale $C_{22}H_{21}O_4N$.

Son spectre I. R. possédant des pics carbonyle à $1\,730$ et $1\,750\text{ cm}^{-1}$ et des pics $C = N$ à $1\,590$ et $1\,610\text{ cm}^{-1}$ et son spectre U. V. (λ max. 220 et $255\text{ m}\mu$) montrent qu'il s'agit d'une indolénine ayant conservé les groupements ester méthylique et acétyle présents dans la molécule de vincamédine.

La formule globale de ce dérivé indique qu'il s'agit d'un composé hexacyclique, tout comme la vincamédine, et conduit à attribuer la structure XIII.

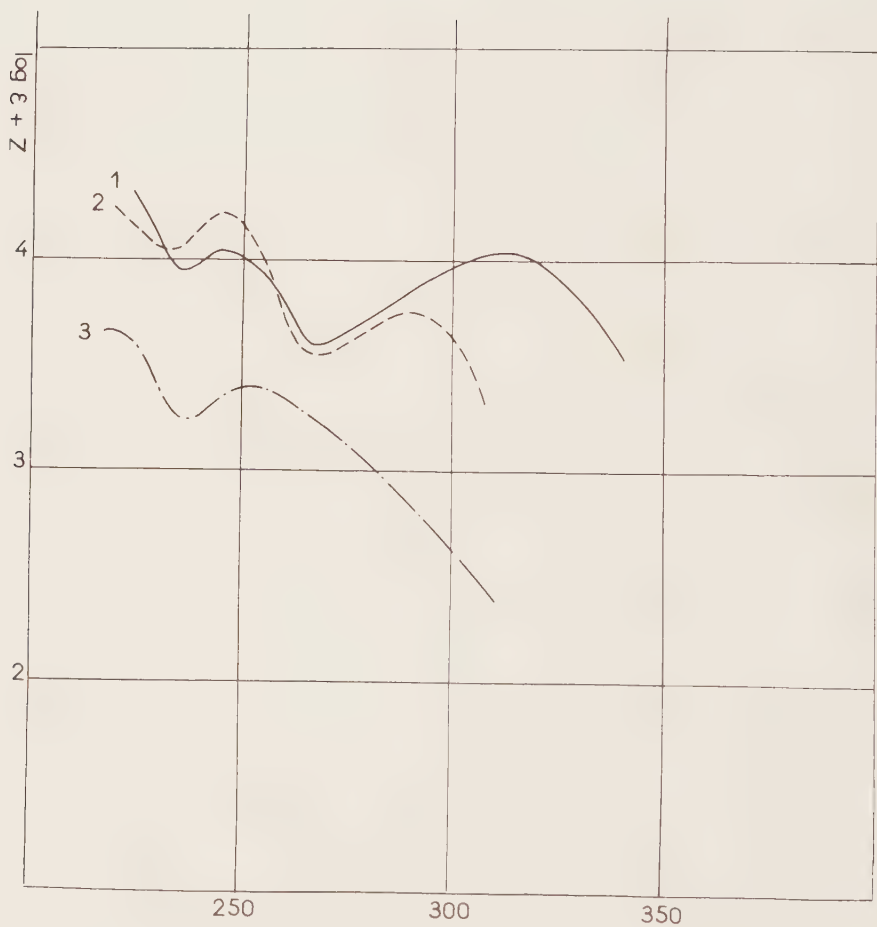
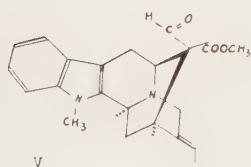
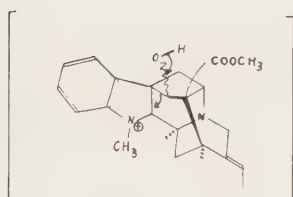
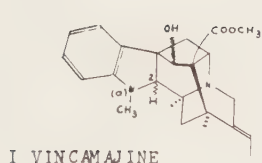


FIG. 10

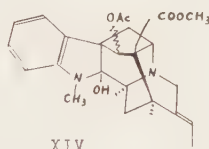
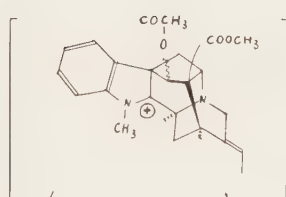
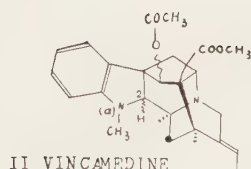
Spectres U. V. : 1. Dérivé XIV, m. ClH $\frac{1}{2}$, $Z = 0$
 2. Dérivé XIV, m. neutre, $Z = 0$
 3. Dérivé XIII, m. neutre, $Z = -0,5$



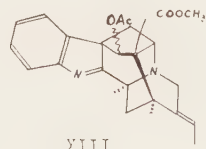
VOACHALOTINE



Namethyl deoxy-10-SARPAINE



Configuration de
VINCAMINE
VINCAMEDINE



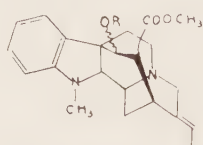
Configuration de
POLYNEURIDINE
AKUAMIDINE
MACUSINE A

TABEAU N° 6

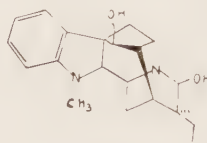
TABEAU N° 7

Si l'on admet que le passage de la vincamédone à l'indolénine XIII s'effectue sans transposition, ce résultat implique pour la vincamédone la structure IIa (c'est-à-dire liaison C₇ — C₁₇) et, en conséquence, la structure I pour la vincamajine.

Le squelette de ces deux alcaloïdes indoliniques hexacycliques (Ia et IIa) est identique à celui de l'ajmaline XV (15-75-13).



I a R — H
II a R — CO CH₃



XV

— La nature du second dérivé, plus polaire, obtenu par oxydation chromique de la vincamédone peut permettre d'élucider le mécanisme de l'oxydation chromique de la vincamajine elle-même.

Ce composé XIV, F = 205°, a pour formule globale C₂₁H₂₅O₃N₂. Son spectre I.R. révèle l'apparition d'un pic dans la région de 3 350 cm⁻¹, et son spectre U. V. (λ max. 245 et 295 mμ) est demeuré indolinique en milieu éthanolique neutre. Par contre, par passage en milieu chlorhydrique 5M, ce spectre subit un déplacement bathochrome (λ max. 245 et 315 mμ). Un fait semblable observé par KARRER (47) au cours de l'étude de la C calebassine est attribué à l'enchaînement de l'hydroxy-2-indoline qui conduit, en milieu acide, au chromophore indoléninium.



De plus, ce dérivé est relativement instable et tend à se décomposer progressivement pour conduire à l'indolénine XIII. Dès lors, on est en droit de lui attribuer la structure XIV d'une hydroxy-2-indoline.

Compte tenu des résultats précédents, il est maintenant possible d'expliquer le mécanisme de l'oxydation chromique de la vincamajine et de la vincamédone :

L'attaque initiale a lieu sur l'atome d'hydrogène porté par le carbone C₂, lui-même contigu à l'atome d'azote N_(a).

Le carbocation intermédiaire ainsi créé se stabilise ensuite, selon les cas, de l'une ou l'autre des façons suivantes (tableaux n^{os} 6-7) :

Dans le cas de la vincamajine, une fragmentation de type 1-4, avec élimination du proton de l'hydroxyle alcoolique, conduit à l'aldéhyde ester V. Cette ouverture est certainement favorisée par

le surcroît de stabilité apporté par l'aromatisation du noyau indole.

— Dans le cas de la vincamédine, l'élimination du groupement méthylé porté par $N_{(a)}$ peut permettre la formation de l'indolénine XIII ;

ou bien, la fixation d'un ion hydroxyle OH^- conduit à l'hydroxy-2-indoline XIV qui reste relativement instable.

Chacun de ces trois dérivés d'oxydation V, XIII et XIV présente un intérêt particulier dans cette étude.

Il a été montré précédemment que le composé V permet de connaître la presque totalité du squelette de la vincamajine et de la vincamédine et, incidemment de déterminer la structure VIII de la voachalotine.

L'étude de l'hydroxy-2-indoline XIV se révélera utile pour l'étude de la configuration de l'atome de carbone C_2 de la vincamédine et de la vincamajine.

Enfin, la préparation de l'indolénine XIII déméthylée conduit à des alcaloïdes indoliques non substitués sur l'atome d'azote $N_{(a)}$ et permet ainsi d'en préciser la configuration.

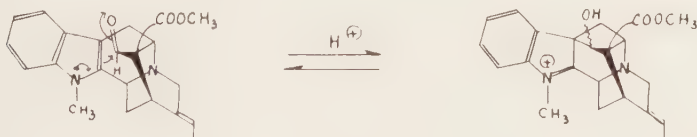
REMARQUE :

Si l'oxydation par divers réactifs (oxyde de chrome, tétracétate de plomb) des alcaloïdes indoliniques à squelette hexacyclique de type ajmaline conduit à des dérivés indoliques pentacycliques, la réaction inverse présente un intérêt certain dans le domaine de l'hémisynthèse.

Il est intéressant de noter les variations des maxima d'absorption du spectre ultra-violet de l'aldéhyde ester V selon le pH de la solution.

En solution éthanolique neutre, le spectre est de type indolique (λ max. 226 et 285 $m\mu$) tandis que, mesuré en solution dans l'acide acétique pur, il est caractérisé par deux maxima à 250 et 280 $m\mu$.

Ce dernier spectre correspond effectivement à la formation du sel d'indoléninium, ce qui exclut la possibilité d'une refermeture de cycle sur le carbone 2 (liaison $C_{17} - C_2$).



Ce phénomène est réversible, et après alcalinisation ménagée, on peut extraire à nouveau le composé V inaltéré.

Pour réaliser la cyclisation du C_{17} sur le noyau indolique, il est donc nécessaire de fixer le stade indoléninium. Il était logique de penser que l'hydrogénation, en milieu acide, de l'aldéhyde ester V, devait fournir des éléments intéressants pour la stéréochimie de la vincamajine.

Remarquons toutefois que, *a priori*, si l'hydrogénation s'effectue, elle intéresse trois centres d'asymétrie : $C_7 - C_2 - C_{17}$.

- C_7 : si le produit d'hydrogénation est bien un dérivé indolinique hexacyclique de type ajmaline, la configuration de C_7 est nécessairement celle de l'ajmaline.

— C_2 et C_{17} : ces deux atomes de carbone sont susceptibles de varier de façon indépendante.

Il est donc possible d'obtenir *a priori*, par hydrogénation, quatre produits différents au niveau de ces deux atomes de carbone asymétriques.

Dès lors, on voit l'intérêt de préparer ces produits qui permettent peut-être d'atteindre des isomères encore inconnus de la vincamajine.

Nous avons donc tenté successivement trois réactions :

— *L'hydrogénation catalytique* de l'aldéhyde ester indolique V en milieu acétique, conduit à un dérivé : $(\alpha)_D = -44^\circ$ (Éthanol) (dihydrovincamajine : $(\alpha)_D = -47^\circ$ (Éthanol)) dont le spectre U. V. est devenu effectivement indolinique ($\lambda_{\text{max.}}$: 250 et 290 $m\mu$) et dont le spectre infrarouge montre la disparition de la bande à 1 690 cm^{-1} (aldéhyde). Cependant le spectre de R. M. N. indique qu'il y a eu hydrogénation partielle de la double liaison 19-20 et qu'il s'agit donc d'un mélange dont, toutefois, les constantes physiques sont très voisines de celles de la dihydrovincamajine. Les tentatives de séparation des produits obtenus se sont révélées, jusqu'ici, infructueuses.

— Un autre mode d'hydrogénation a été tenté *au moyen du borohydrure* de potassium en milieu acétique. Ici encore, un mélange de dérivés indoliniques est obtenu et leur séparation s'avère difficile.

Dans le but d'éviter ces inconvénients, la réduction de la forme indoléninium a été pratiquée selon un troisième procédé *au moyen de zinc* en milieu sulfurique. Après chromatographie sur colonne du résidu obtenu, on isole par élution au mélange benzène-éther un produit cristallisant dans l'éther. $F = 224^\circ$, $(\alpha)_D = -52^\circ \pm 2$ (éthanol) dont le spectre ultra-violet ($\lambda_{\text{max.}}$ 250 et 295 $m\mu$) ainsi que le spectre infrarouge indiquent un chromophore de type indolinique. De plus, le spectre I. R. montre la disparition de la bande « aldéhyde ». Ce dérivé qui est le produit principal de la réaction se révèle identique, en tous points, à la vincamajine (point de fusion du mélange inchangé, spectres I. R. rigoureusement superposables).

(*) Lors d'une visite au laboratoire, au mois de juin 1962, le Professeur W. I. TAYLOR a indiqué qu'il est parvenu à des résultats comparables en étudiant la réduction des déoxyajmalal A XXIX et déoxyisoajmalal A XXXI (tableau n° 18).

Une preuve complémentaire de la structure de ce dérivé d'hydrogénation réside dans la possibilité de la reversion en aldéhyde ester au moyen de l'oxydation par CrO_3 dans la pyridine.

En conclusion : en milieu acide, l'aldéhyde ester indolique V existe sous forme de sel d'indoléninium. La réduction de cette forme par le zinc et l'acide sulfurique se produit de façon stéréospécifique et donne la vincamajine, par contre l'hydrogénation catalytique ainsi que la réduction par le borohydrure de potassium en milieu acide conduisent à des mélanges.

STÉRÉOCHIMIE DE LA VINCAMAJINE ET DE LA VINCAMÉDINE

PLAN

- *Configuration du C_7 .*
- *Configuration du C_{17} .*
- *Configuration du C_{21} .*
- *Configuration du C_{10} des dérivés indoliques : Stéréochimie de l'akuammidine, la polyneuridine, la voachalotine et la macusine A.*

A. — Akuammidine et polyneuridine.

- I. — Comparaison des différences de rotation moléculaire.
- II. — Corrélations chimiques et configuration du C_{10} .

B. — Macusine A.

- *Etude des spectres de masse de la vincamajine et de ses dérivés :*
 - dérivés indoliques pentacycliques,
 - dérivés indoliniques hexacycliques.
- *Appendice : interrelations ayant permis de déduire la configuration absolue de la vincamajine et de ses dérivés.*

STÉRÉOCHIMIE DE LA VINCAMAJINE ET DE LA VINCAMÉDINE

(Tableaux n^{os} 8 et 9)

L'obtention de la N_(a) méthyl désoxy-10-sarpagine à partir de l'aldéhyde ester V implique la configuration α -H pour les trois centres d'asymétrie : 3, 5 et 15 de V.

Cependant, la préparation de ce composé fait disparaître trois centres d'asymétrie supplémentaires présents dans la molécule de la vincamajine I : les atomes de carbone 2, 7 et 17 dont il est nécessaire de préciser la configuration.

*
**

1^o Configuration du C₇ :

La construction des modèles indique que cette configuration est liée à celle de C₈, C₅ et C₁₅ et correspond nécessairement au schéma I.

2^o Configuration du C₁₇ : (tableau n^o 8)

L'action du diméthoxy 2-2 propane sur le diol IV obtenu par réduction de la vincamajine (ou de la vincamédine) au moyen de LiAlH₄, conduit à un dérivé isopropylidène amorphe XVI.

En effet, son poids moléculaire déterminé par spectrographie de masse est de 378. La formation facile de ce dérivé indique que le groupement OH porté par C₁₇ et le groupement CH₂OH porté par le C₁₀ sont en position *cis* sur le noyau cyclopentanique. La configuration de C₁₇ ainsi déterminée est identique à celle de l'ajmaline XV.

3^o Configuration du C₂ : (tableau n^o 9)

L'hydroxy-2-indoline XIV obtenue par oxydation chromique de la vincamédine semblait représenter un dérivé de choix pour la détermination de cette configuration.

En effet, W. I. TAYLOR et ses collaborateurs (14) réduisant catalytiquement le dérivé O-acétylé de la N_(a) déméthyl Δ_1 désoxyajmaline (indolénine) en présence de platine Adams obtiennent le composé hydrogéné 2 α -H (N_(a) déméthyl épi-2-désoxy ajmaline) qui se révèle être le plus stable.

Dès lors, on pouvait penser que la réduction catalytique de l'hydroxy-2-indoline XIV sous sa forme indoléninium (en milieu acide) doit également conduire au dérivé 2 α -H.

La réduction du dérivé XIV, en solution acétique par l'hydrogène, en présence de platine Adams, permet d'isoler un produit cristallisé, $F = 198^\circ$, $(\alpha)_D = -79^\circ \pm 1$ (Ethanol) pour lequel les analyses centésimales sont en accord avec la formule $C_{25}H_{30}O_4N_2$.

Ceci semble indiquer que l'hydrogénation catalytique a réalisé, à la fois, l'hydrogénolyse du groupement hydroxylé porté par C_2 et la saturation de la chaîne éthylidène.

L'hydrogénation catalytique de la vincamédine elle-même, réalisée dans les mêmes conditions, permet de préparer un produit, $F = 197^\circ$, $(\alpha)_D : -81^\circ \pm 1$ (Ethanol) dont le spectre I. R. est en bonne concordance avec celui du produit précédemment décrit.

Ces résultats inciteraient à penser que l'atome d'hydrogène porté par C_2 dans la vincamédine (et la vincamajine) occupe la position α , la plus stable.

Cependant, la chromatographie sur couche mince de chacun des deux produits d'hydrogénation en milieu acide, montre qu'il ne s'agit pas d'une entité chimique : la réduction de la double liaison éthylidène n'est pas stéréospécifique et conduit aux deux épimères au niveau de C_{20} , dont la séparation s'avère particulièrement difficile.

Les difficultés rencontrées dans l'hydrogénation de la double liaison éthylidène ne constitue pas un fait isolé pour cette série d'alcaloïdes (vellosimine (73)).

Le problème a pu être résolu grâce à une corrélation entre la vincamajine et la quebrachidine XVII. La quebrachidine est un alcaloïde isolé des feuilles d'*Aspidosperma quebracho blanco* et dont la structure XVII et la configuration ont été établies par GORMAN, BURLINGAME et BIEMANN (29) notamment au moyen de la spectrographie de masse.

La quebrachidine possède la même configuration des centres 3-5-15-16 et 17 que la vincamajine et présente la configuration 2 α -H.

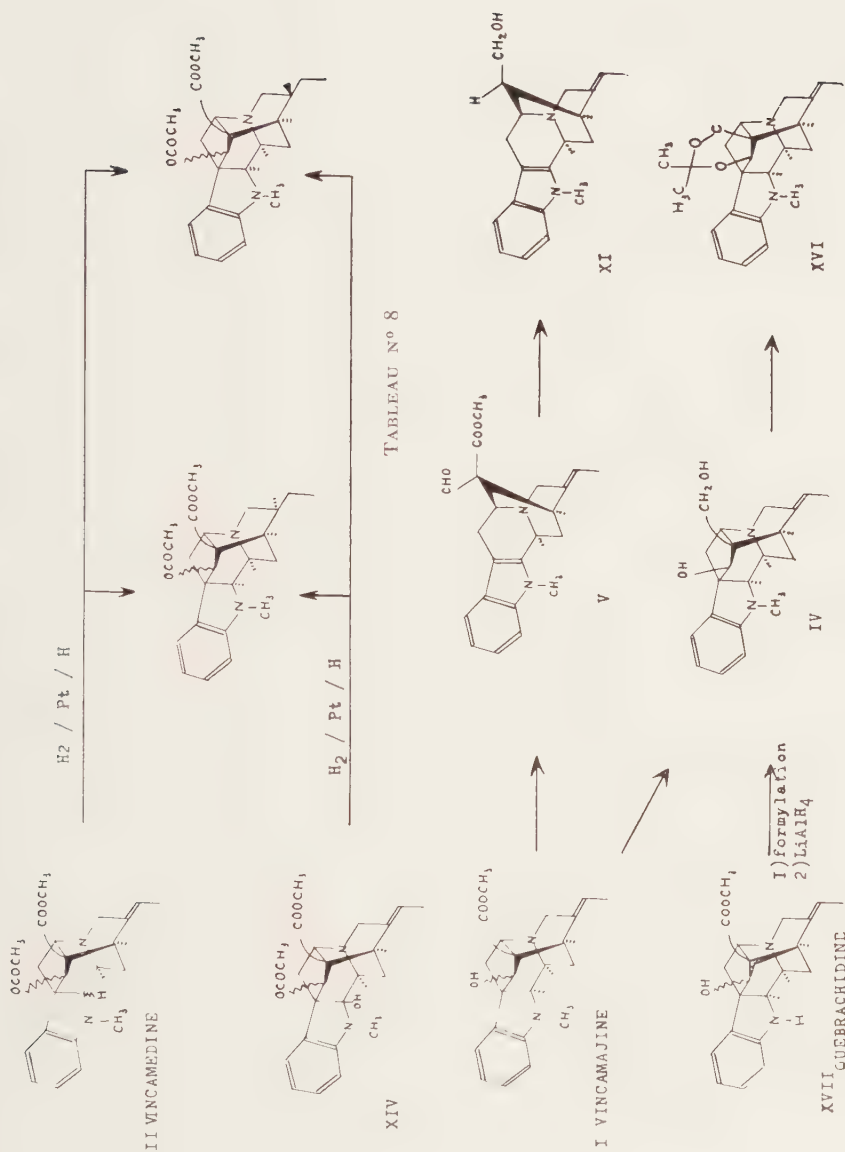
La formylation de la quebrachidine suivie de réduction au moyen de $LiAlH_4$ conduit au diol IV isolé à l'état de chlorhydrate. $F = 255-60^\circ$.

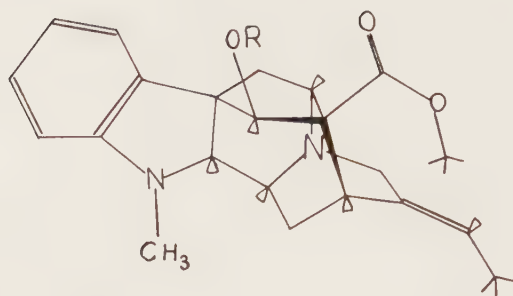
Ce dérivé (*) se révèle être identique au diol obtenu par réduction de la vincamajine au moyen de $LiAlH_4$. Il s'en suit que la quebrachidine est une $N_{(a)}$ déméthyl vincamajine et que les deux alcaloïdes possèdent la même configuration absolue de chacun de leurs six carbones asymétriques.

Ce résultat corrobore les conclusions précédemment énoncées et permet de déterminer, en toute rigueur, la configuration de l'atome d'hydrogène porté par C_2 .

La vincamajine se trouve donc entièrement représentée (à l'exception de la stéréochimie du C_{10}) par la formule spatiale I et la vincamédine par II (tableau n° 10).

(*) Echantillon aimablement envoyé par le Docteur GORMAN à qui j'adresse mes remerciements.





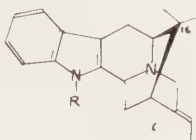
VINCAMINE R = H

VINCAMEDINE R = COCH₃

TABLEAU n° 10

STÉRÉOCHIMIE DE L'AKUAMMIDINE, LA POLYNEURIDINE, LA VOACHALOTINE ET LA MACUSINE A

Un certain nombre d'alcaloïdes indoliques possèdent en commun le squelette pentacyclique de la sarpagine, porteur de deux substituants CH_2OH et COOCH_3 sur le carbone 16.



A. — Akuammidine et Polyneuridine (tableau n° 12) :

La structure de l'*akuammidine XVIII* a été établie par LÉVY, LE MEN et JANOT (51).

Par une réaction de rétroaldolisation, cet alcaloïde fournit l'ester XX ou desformoakuammidine, lequel conduit ensuite à l'alcool XXI ou desformoakuammidinol, identifié à la désoxy-10-sarpagine.

Parallèlement, DJERASSI et collaborateurs ont pratiqué une suite de réactions analogues sur la *polyneuridine* (1) qui conduit également à la désoxy-10-sarpagine.

De plus, l'action de LiAlH_4 sur l'*akuammidine* ou la *polyneuridine* conduit au même diol biprimaire XXV.

La différence entre l'*akuammidine* et la *polyneuridine* ne peut donc s'exercer qu'au niveau du centre d'asymétrie C_{10} .

La détermination de la configuration en C_{10} de ces alcaloïdes semble difficile, *a priori*, mais nous avons préparé, à partir de la vincamajine, un dérivé indolique pentacyclique pour lequel cette configuration est connue : il s'agit de l'alcool ester VIII (*voachalotine*).

En effet, ce dérivé a été préparé à partir de la vincamajine et la liaison originelle $\text{C}_7 - \text{C}_{17}$ implique pour le carbone 16 de VIII la configuration représentée sur les schémas (C_{17} du côté du noyau indolique).

1) Comparaison des différences de rotation moléculaire :

Une première indication a été trouvée dans la comparaison des différences de rotation moléculaire (tableau n° 11).

La comparaison des différences de rotation moléculaire entre la *voachalotine VIII* ou son dérivé O-acétylé IX et le diol VI d'une part et, d'autre part celles existant entre l'*akuammidine XVIII* ou son dérivé O-acétylé XIX et l'*akuammidinol XXV* fait ressortir de grandes discordances. Par contre, les mêmes différences de rotation moléculaire calculées entre les dérivés de la *polyneuridine XXIII* sont en bonne concordance avec celles des dérivés de la *voachalotine*.

TABLEAU N° 11

	Série N-CH ₃ vincamajine	Série -N-H akuammidine	Série -N-H polyneuridine
diol	M _D = + 10	M _D = + 3	
alcool, ester	21	85	32
O-acétyl alcool, ester	146	7	129

Il s'ensuit que la polyneuridine XXIII doit posséder au niveau de C₁₀ la même configuration que la voachalotine VIII, alors que l'akuammidine XVIII posséderait la confirmation inverse.

2) Corrélations chimiques (tableau n° 12) :

L'hypothèse précédente se trouve confirmée par les réactions suivantes :

L'indolénine XIII représente un dérivé oxydé et déméthylé de la vincamédine qui, par un mécanisme analogue à l'ouverture oxydante du squelette de la vincamajine elle-même, doit pouvoir donner accès à des composés indoliques du type de l'akuammidine et de la polyneuridine.

Effectivement, par séjour en milieu alcalin à la température ordinaire, l'indolénine XIII se transforme lentement en un dérivé indolique (U. V. λ max. 225 et 270 m μ) qui devrait être l'aldéhyde ester XXVI. Cependant, les essais d'hydrolyse alcaline sélective de la fonction 17 acétoxy ne permettent pas d'isoler cet aldéhyde ester, et le seul composé obtenu est un composé indolique dioxigéné : C₂₀H₂₂O₂N₂, F = 231°, (α)_D = + 21° (chloroforme).

Le spectre I. R. de ce composé XX ne montre, dans la région des « carbonyles », qu'un seul pic ester à 1 700 cm⁻¹ et XX se révèle être identique à l'ester issu de l'akuammidine par rétroaldolisation.

Divers essais d'hydrolyse acide en milieu méthanolique ne conduisent pas davantage à l'aldéhyde ester XXVI (*) et cette fois encore le produit obtenu est l'ester.

Il faut donc penser que l'action des acides ou des alcalis sur l'indolénine XIII réalise à la fois l'hydrolyse du groupement acétoxy, la rupture de la liaison C₇-C₁₇ et la décarbonylation de l'aldéhyde.

Cependant, l'expérience suivante montre que le dernier stade de la réaction n'est pas concerté avec les deux premiers :

(*) Ce composé XXVI toutefois a pu être effectivement préparé par DJERASSI et collaborateurs (1) par oxydation de la polyneuridine au moyen de l'anhydride chromique en solution acétonique.

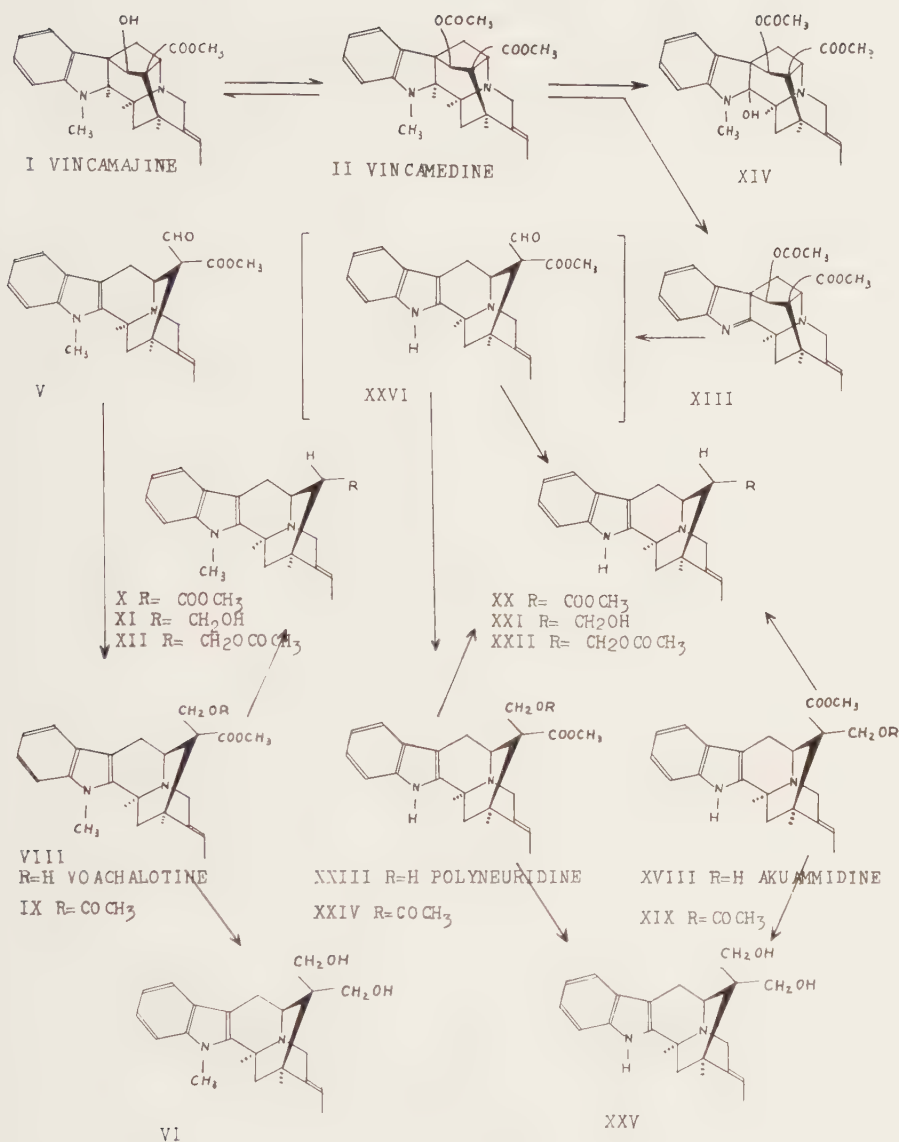


TABLEAU N° 12

Dans le but de réaliser à la fois l'hydrolyse du groupement O-acétyle et la réduction du groupement aldéhydique labile ainsi démasqué, l'indolénine XIII est agitée, en milieu alcalin, en présence de borohydrure de potassium. Le produit obtenu est l'alcool ester indolique attendu XXIII : $C_{21}H_{21}ON_2$, $F = 240^\circ$, $(\alpha)_D^{20} = 0^\circ + 2$ (méthanol) ; — 69° (pyridine) ; U. V. λ max. : 228 m μ (log. ϵ : 4,50), 280 m μ (log. ϵ : 3,80). Son dérivé acétylé XXIV a été préparé par

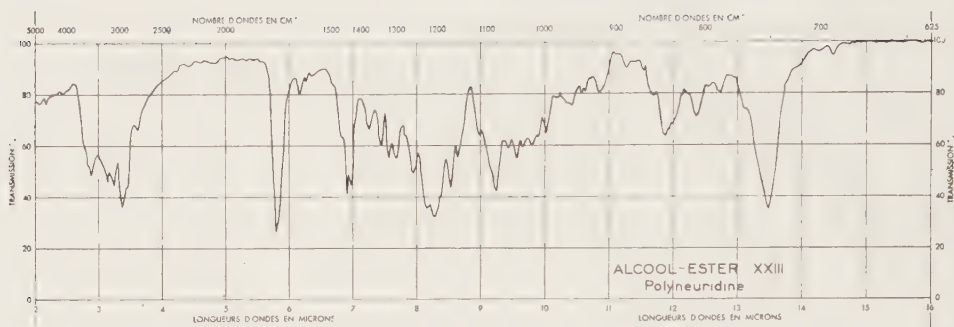


Fig. 11

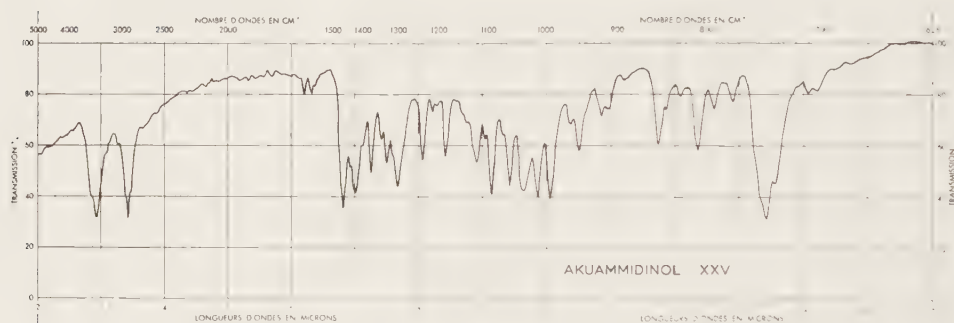


Fig. 12

action de l'anhydride acétique en milieu pyridinique. F : 278° ; $(\alpha)_D = -102^{\circ}$ (pyridine) ; -32° (chloroforme) ; I. R. : pics à 1700 cm^{-1} (ester), 1730 cm^{-1} et 1245 cm^{-1} (dérivé O-acétylé).

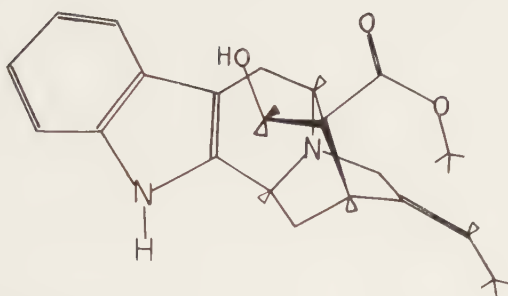
Ces produits sont différents de l'akuammidine et de son dérivé O-acétylé respectivement.

Cependant, l'alcool ester XXIII conduit, par action du tertio-butylate de potassium, à l'ester « rétroaldolisé » XX ainsi que par action de l'hydrure d'aluminium lithium au diol XXV, préparés tous deux par les mêmes réactions à partir de l'akuammidine XVIII.

Enfin, les constantes physiques de l'alcool-ester XXIII et de son dérivé acétylé XXIV sont en bonne concordance avec celles de la polyneuridine et de son dérivé acétylé.

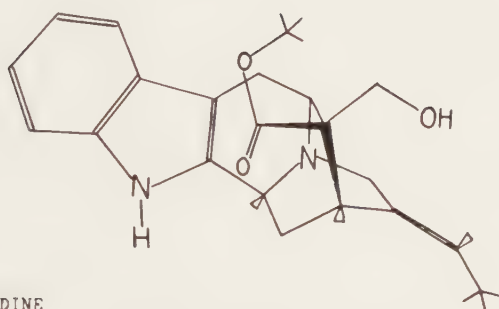
La comparaison directe des deux substances (*) (I. R., U. V., point de fusion mélangé : F 239° , spectre de masse) a confirmé leur identité (fig. 11).

Ces corrélations permettent d'attribuer en toute certitude à l'akuammidine XVIII, la polyneuridine XXIII (et la voachalotine VIII) les configurations représentées sur le tableau n° 13.



POLYNEURIDINE

VOACHALOTINE N-CH₃



AKUAMMIDINE

TABLEAU n° 13

Ces conclusions trouvent une confirmation dans l'étude de l'iodométhylate d'akuammidine, effectuée au moyen des rayons X par SILVERS et TULINSKY (76), qui conduit ces auteurs à attribuer à l'akuammidine une configuration relative identique à celle qui vient d'être exposée.

Ce dernier travail apporte néanmoins une information supplémentaire, à savoir la stéréochimie du groupement éthylidène : dans l'akuammidine, et par conséquent, dans la polyneuridine, la voachalotine et notamment la vincamajine et la vincamédine, l'atome d'hydrogène porté par C₁₀ et l'atome de carbone 21 sont en position *cis* par rapport à la double liaison 19-20.

Une autre confirmation de la stéréochimie relative de l'akuammidine et de la polyneuridine sera trouvée dans l'examen de leurs spectres de masse, et sera exposée dans la suite de cette étude.

Il faut cependant noter ici que l'akuammidine et la vincamédine n'ont pas la même configuration du C₁₀, mais, fait étonnant, se trouvent dans la même plante.

(*) Nous remercions le Professeur C. DJERASSI pour l'envoi d'échantillons de polyneuridine, et la communication des constantes des dérivés de cet alcaloïde.

B. — Macusine A

La macusine A, alcaloïde quaternaire, a été isolée du *Strychnos toxifera* par BATTERSBY, BINKS, HODSON et YEOWELL (3). La structure de cet alcaloïde, déterminée (61) au moyen des rayons X, correspond à la formule et à la configuration relative de l'iodométhylate de polyneuridine. De plus, le chlorométhylate de polyneuridine et le chlorure de macusine A ont des pouvoirs rotatoires négatifs assez voisins. La présence, dans ces molécules, de l'enchaînement de la quinuclidine implique qu'il ne peut se former qu'un seul chlorométhylate et non pas deux dérivés quaternaires épimères au niveau de N_(b). Il n'en va pas de même pour les dérivés indoliques non quinuclidiques.

Il s'ensuit que macusine A et polyneuridine ont la même configuration absolue.

ÉTUDE DES SPECTRES DE MASSE DE LA VINCAMAJINE ET DE SES DÉRIVÉS

La technique de la spectrographie de masse appliquée à la détermination des structures a été particulièrement appliquée aux alcaloïdes du groupe de l'indole par les écoles de K. BIEMANN et de C. DJERASSI.

On sait, en effet, que les molécules soumises au flux électronique dans un spectrographe de masse subissent une fragmentation dont les modalités sont intimement liées à des facteurs structuraux (6). Seule la masse (le rapport m/e de la masse à la charge) de chacun de ces fragments peut être repérée sur le spectre de masse d'un composé donné. Cependant, la comparaison des spectres de plusieurs composés correspondant à des modifications fonctionnelles sur un même squelette permet d'attribuer à chaque fragment une structure vraisemblable.

Ce mode de raisonnement conduit à deux méthodes d'étude :

— Si le squelette du composé à étudier est identique à celui d'un produit dont la structure est connue, la comparaison de leurs spectres de masse fera ressortir très rapidement cette similitude : c'est ainsi que BIEMANN (8) a pu comparer le dérivé LII de la sarpagine au dérivé LIII de l'ajmaline XV, dont la structure était connue.

La polyneuridine XXIII (1) a pu également être correlée de cette façon à ce même type de squelette.

Le nombre des exemples de ce mode de détermination des structures s'accroît de jour en jour. Dans le cadre des alcaloïdes étudiés dans ce travail, il sera indiqué comment la connaissance de la structure de la vincamédine s'est révélée primordiale dans l'étude de la quebrachidine XVII (29).

C'est, sans nul doute, dans le domaine des alcaloïdes apparentés à l'aspidospermine VIII A (tableau n° 23) que la fécondité de cette méthode est la plus frappante ; plus de trente alcaloïdes de ce groupe ont eu récemment leur structure élucidée. La vincadifformine (22) en est un exemple.

— Lorsque le composé étudié possède un squelette qui semble nouveau, il est nécessaire de réunir, à partir des spectres de masse de ses seuls dérivés, suffisamment d'informations pour en déduire ce squelette (cf. vindoline (66)).

Dans les deux cas, la détermination des structures doit naturellement s'appuyer également sur les réactions chimiques de dégradation et sur les méthodes spectroscopiques « classiques » (infrarouge, ultra-violet) ou plus récentes (résonance magnétique nucléaire).

Enfin, lorsque la structure du composé a été déterminée, il est souvent possible de déduire les mécanismes qui président à la formation des fragments dans le spectrographe de masse.

Dans le cadre des travaux du laboratoire, effectués en collabo-

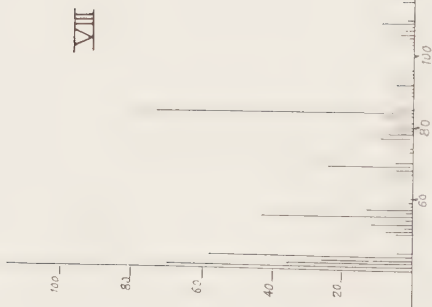


FIG. 13

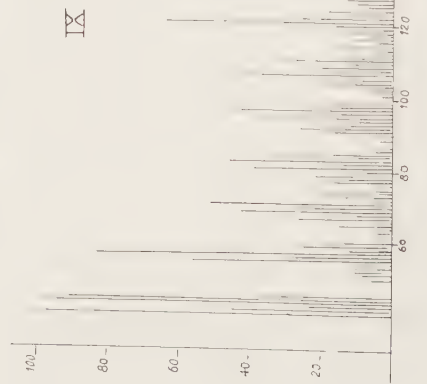


FIG. 14

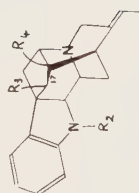


Fig. 15



Fig. 16

TABLEAU N° 14



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M ⁺	Pics de masse élevée	a	b	c	d	e
LII*	OCH ₃	H	H	CH ₃	310	295 (M-CH ₃) ; 281 (M-C ₂ H ₅)	—	—	—	—	—
LIII*	H	CH ₃	H	CH ₃	294	279 (M-CH ₃) ; 265 (M-C ₂ H ₅)	—	—	—	—	—
NI	H	CH ₃	H	CH ₂ OH	308	291 (M-OH) ; 277 (M-R ₄)	—	—	—	—	—
N	H	CH ₃	H	COOCH ₃	336	305 (M-OCH ₃) ; 277 (M-R ₄)	—	—	—	—	—
VIII	H	CH ₃	CH ₂ OH	COOCH ₃	366	335 (M-R ₃) ; 307 (M-R ₄)	—	—	—	—	—
IX	H	CH ₃	CH ₂ OAc	COOCH ₃	408	349 (M-59) ; 335 (M-R ₃)	—	—	—	—	—
XXI	H	H	H	CH ₂ OH	294	277 (M-OH) ; 263 (M-R ₄)	—	—	—	—	—
XX	H	H	H	COOCH ₃	322	291 (M-OCH ₃) ; 263 (M-R ₄)	—	—	—	—	—
XXIII	H	H	CH ₂ OH	COOCH ₃	352	334 (M-H ₂ O) ; 321 (M-R ₃) ; 293 (M-R ₄)	249	182	169	168	—
XXIV	H	H	CH ₂ OAc	COOCH ₃	394	335 (M-59) ; 334 (M-60) ; 321 (M-R ₃)	—	—	—	—	—
XVIII	H	H	COOCH ₃	CH ₂ OH	352	335 (M-OH) ; 321 (M-R ₄) ; 293 (M-R ₃)	—	—	—	—	—
XIX	H	H	COOCH ₃	CH ₂ OAc	394	335 (M-59) ; 321 (M-R)	—	—	—	—	—

* Ces dérivés possèdent, en 20, une chaîne éthyle ; tous les autres possèdent une chaîne éthyldène

ration avec le professeur C. DJERASSI, les spectres de masse de nombreux dérivés de la vincamajine ont été mesurés, et il est intéressant d'étudier le mode de fragmentation de ces molécules.

Les spectres de masse des dérivés indoliques pentacycliques seront examinés les premiers, puis ceux des dérivés indoliniques hexacycliques.

Dérivés indoliques pentacycliques

Les produits référencés dans le tableau n° 14 correspondent tous au même squelette sur lequel des variations fonctionnelles sont effectuées dans différentes portions de la molécule.

On dispose ainsi :

— du repérage de la partie aromatique, au niveau du noyau benzénique, au niveau de l'atome d'azote indolique ;

— du repérage de la partie non aromatique, au niveau du carbone 16 (porteur de différents substituants), au niveau des carbones 18 et 19 (double liaison, ou saturation).

Fragments caractéristiques du squelette : pics c, d, e, f, g, h.

On remarque dès l'abord qu'un certain nombre de pics subissent des déplacements correspondant aux substitutions de la partie aromatique.

Ainsi, dans tous les composés indoliques non substitués (tableau n° 14, sauf LII et LIII) ces pics se trouvent à m/e 168, *e* ; 169, *d* ; 182, *c* respectivement. Dans les composés N_(a) méthylés, ils se trouvent augmentés de 14 unités de masse : m/e 182, 183 et 196.

Parallèlement, la présence du substituant méthoxylé sur le noyau aromatique déplace des pics de 30 unités de masse : m/e 198, 199 et 212. Ces trois pics contiennent donc nécessairement le système de l'indole et il est logique d'attribuer :

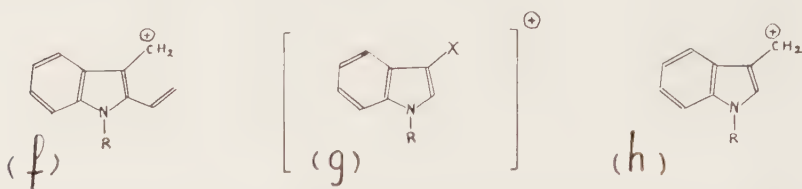
— aux pics *d* et *e* les structures β carbolinium, fortement stabilisées, et dont l'enchainement est préformé dans la molécule ;

— aux pics tels que *c*, une structure méthyl β carbolinium.

C'est sans doute la formation très favorisée des fragments à structure β carboline, peu susceptibles de fragmentation ultérieure qui rend compte d'un phénomène de convergence des processus de clivage vers ce type d'ions. Pour preuve, il faut noter la faible abondance des ions tels que *f*, *g*, *h*, qui représentent le système aromatique de l'indole porteur de 3, 2 ou 1 chaînon carboné respectivement.

Il est intéressant toutefois de noter la formation des fragments tels que *g* qui possèdent, pour un composé donné, une masse supérieure de 13 unités seulement à celle des fragments *h*. Ce fait est certainement lié à la présence d'un seul atome d'hydrogène sur C₅, et à la nécessité de la rupture des liaisons C₇-N_(b) et C₅-C₁₀ pour la formation de *g*. En effet, pour les composés dans lesquels C₅ et C₁₀ représentent des chaînons méthyléniques — dérivés de la vincadif-

formine par exemple, fig. — on observe des pics attribuables aux ions *h* et *g'* et séparés de 14 unités de masse.



(f)		X = CH = CH ₂ X = CH — CH ₃			(h)
R = H	m/e 156	m/e 143	m/e 144		m/e 130
R = CH ₃	m/e 170	m/e 157	m/e 158		m/e 144

Cette remarque présente un intérêt certain dans l'étude de structure des alcaloïdes du groupe de l'indole ; il devient possible de suspecter très rapidement le caractère substitué ou non des deux maillons méthyléniques de la chaîne tryptaminique dont la présence, dans la molécule de ces alcaloïdes, est une règle presque générale.

Influence de la double liaison éthylidène : pics a et b.

BIEMANN (8) attribue aux ions m/e 253 et 237 des composés LII et LIII respectivement la structure *b*. Le mécanisme proposé pour la formation des ions principaux résultant de la fragmentation de ces composés est reproduit sur le tableau n° 15.

Le mécanisme, apparemment complexe, est justifié par l'observation des pics métastables correspondant aux différentes étapes de la fragmentation. On remarque que les ions tels que *b* sont produits par une rupture homolytique de la liaison 15-20, avec formation intermédiaire de l'ion radical porteur d'un électron célibataire sur C₂₀. La formation d'un intermédiaire tel que A (tableau n° 15) est difficilement concevable à partir des composés insaturés en 19-20.

Effectivement sur les spectres de tous les composés (XI à XIX) (tableau n° 14) on n'observe pas de pic dont la masse correspondrait à *b* mais un pic *a* (m/e 249 pour les composés N^(*)H ; m/e 263 pour les composés N_(a)-CH₃) dont la masse n'est pas affectée par les modifications fonctionnelles au niveau de C₁₀. La masse de ce fragment correspond au départ du C₁₀ porteur de ses substituants et les mécanismes plausibles de sa formation (1), représentés sur le tableau n° 16 conduisent à lui attribuer la structure représentée.

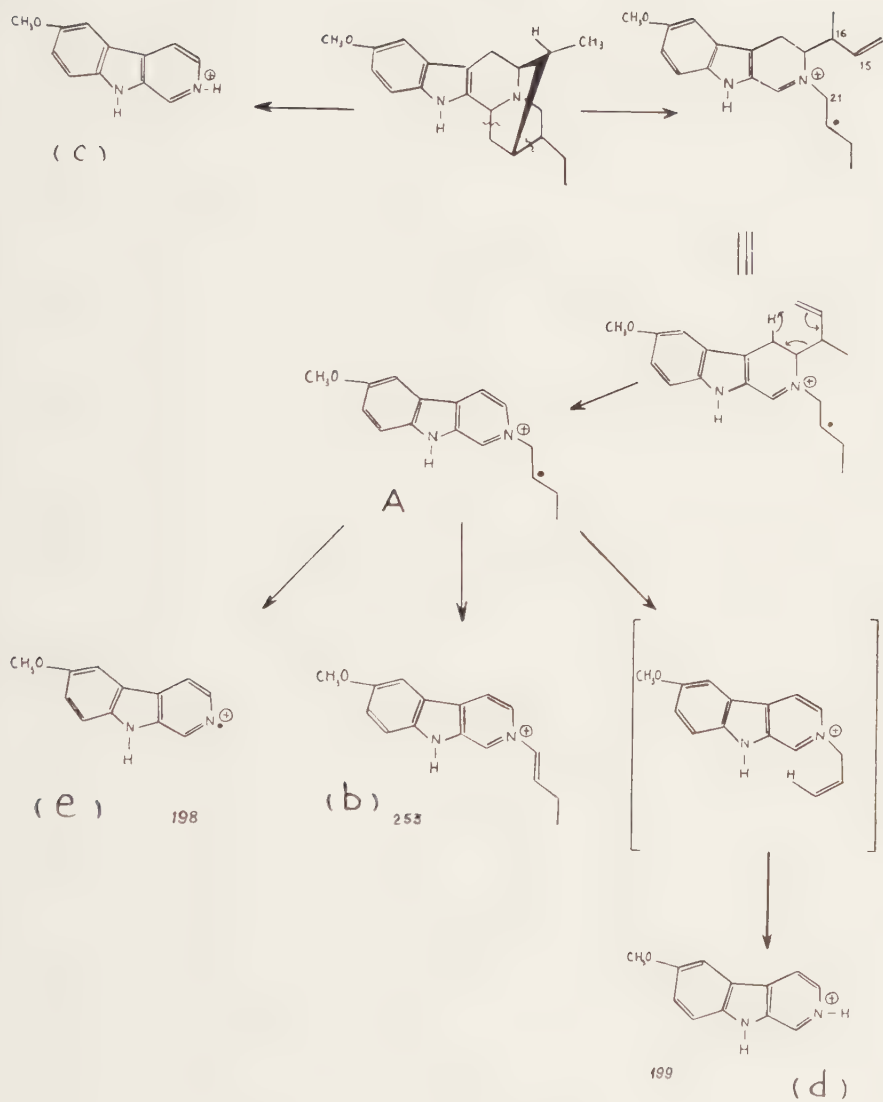
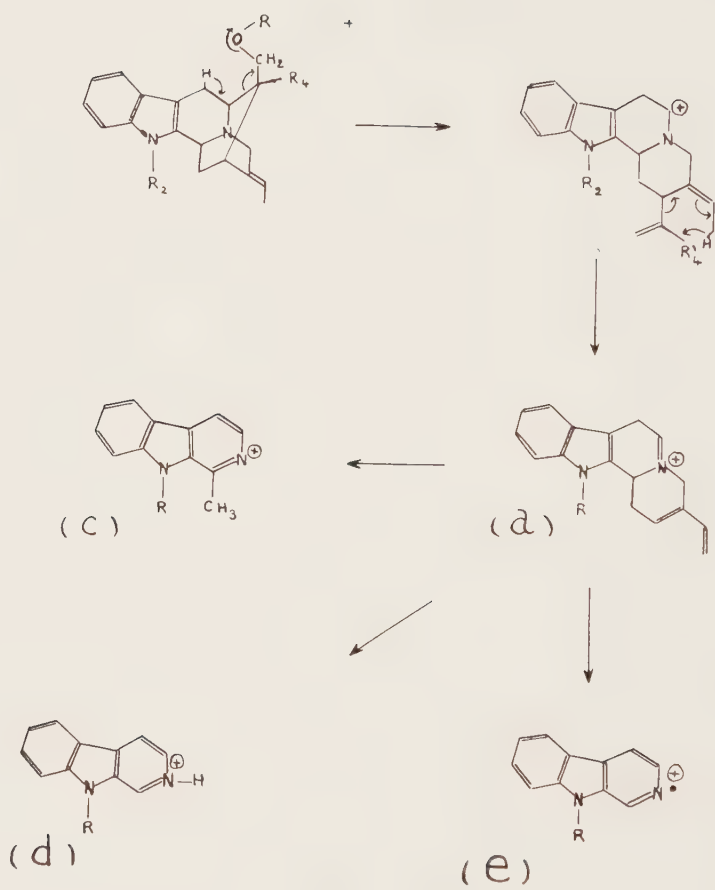


TABLEAU N° 15

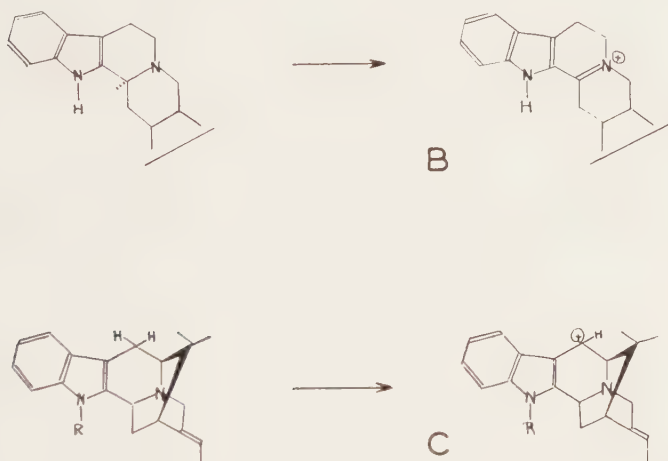


TABEAU N° 16

Pics de masse élevée :

1. — *Pic M-1* : la présence constante d'un tel pic dans les spectres de masse de tous les dérivés du tableau n° 14 doit être rapportée au départ facile d'un radical hydrogène. Un tel phénomène avait déjà été constaté au sujet des alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane et de la yohimbine, appartenant à la seule série 3 α -H (1).

Il s'agit dans ce dernier cas de la formation d'un ion tel que B particulièrement stabilisé. Si l'on admet que l'ion M-1 se forme sans rupture de liaison carbone-carbone, une telle explication ne peut être retenue pour les structures étudiées ici, un système tel que B étant alors en opposition avec la règle de Bredt.



L'élimination de toutes les éventualités amenant à des impossibilités analogues conduit à envisager avec BIEMANN (8) le départ d'un radical hydrogène à partir du C₁₀, avec formation de l'ion C, stabilisé grâce à la conjugaison avec le noyau indolique.

2. — *Composés porteurs d'une chaîne éthyle sur C₁₀.*

On observe les pics M-15 et M-29 dus aux ruptures des liaisons C₁₅-C₁₀ ou C₁₀-C₂₀.

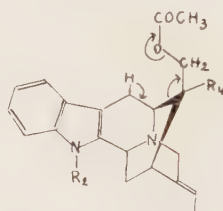
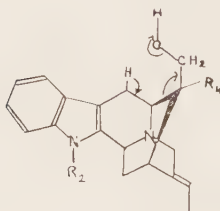
3. — *Clivage des groupements portés par C₁₀. Influence de la configuration de ce centre d'asymétrie :*

— Composés pour lesquels R₃ = H : dans tous ces composés, le groupement R₁ occupe, sur l'enchaînement quinuclidique, la position « exo » vis-à-vis du système aromatique. R₁ se trouve ainsi relati-

vement éloigné du reste du squelette. On assiste alors aux types de clivage classiques en spectrographie de masse :

- fragmentation de ce radical R_4
 - départ de OH (ion M-17) lorsque $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$
 - départ de O-COCH₃ (ion M-59) lorsque $R_4 = \text{CH}_2\text{O-COCH}_3$
 - départ de OCH₃ (ion M-31) lorsque $R = \text{COOCH}_3$
- départ de ce radical dans sa totalité et formation de l'ion M- R_4 :
 - $m/e = 263$ pour $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 - $m/e = 277$ pour $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$ par exemple.

— Composés pour lesquels R_3 est différent de H : comme précédemment, on assiste au clivage progressif des groupements fonctionnels. Cependant, si le substituant R_4 occupe toujours la position « exo », R_3 se trouve en position « endo » et les ruptures qui l'intéressent peuvent affecter, en même temps, par un mécanisme concerté, les atomes les plus voisins.



— La polyneuridine XXIII ($R_3 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_4 = \text{COOH}_3$) se signale par un pic M-18, correspondant au départ d'une molécule d'eau selon le mécanisme cyclique représenté ici : un des atomes d'hydrogène porté par C_{16} , particulièrement labile (cf. pic M-1) est expulsé en même temps que l'hydroxyle alcoolique.

Il a été signalé précédemment que la présence d'un groupement CH_2OH en R_4 conduit à la formation d'un pic M-17. C'est ainsi que l'akuammidine XVIII ($R_3 = \text{COOCH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$; $M = 352$) donne effectivement naissance à un pic situé à m/e 335.

Le même phénomène est observé avec les dérivés O-acétylés des alcools précédents : on assiste au départ de CH_3COOH (M-60) dans le cas de l'O-acétyl-polyneuridine XXIV ($R_3 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R_4 = \text{COOH}_3$) alors que dans cette région du spectre de la O-acétyl-akuammidine XIX, le pic caractéristique correspond au départ de 59 unités de masse.

Ces observations semblent devoir indiquer très facilement la configuration du carbone 16 pour les composés de ce type. Il est cependant nécessaire de s'entourer d'un certain nombre de précautions :

La température à laquelle les spectres de masse sont déterminés joue un rôle prépondérant : à une température trop basse ($< 200^\circ \text{C}$) les éliminations concertées représentées sur les schémas (ci-dessus) ne semblent pas se produire. A température trop élevée,

c'est une réaction de type rétroaldolisation, avec départ des éléments du formaldéhyde, qui devient prépondérante.

Dans le cas de la polyneuridine et de son dérivé acétylé d'une part, et de l'akuammidine et de son dérivé acétylé d'autre part, ce sont les spectres mesurés à 200° C qui présentent les différences les plus significatives.

— Il faut noter, d'autre part, que pour les dérivés O-acétylés des alcools esters VIII, XXIII, XVIII, le pic M-59 peut provenir de deux origines : départ de O-CO-CH₃ ou départ de COOCH₃. Son intensité risque donc dans tous les cas d'être augmentée par rapport au pic M-60.

On ne peut donc tirer de conclusions rigoureuses quant à la stéréochimie de C₁₀ que si l'on compare entre eux les spectres effectués à la même température des deux dérivés énantiomères au niveau de ce centre d'asymétrie.

Ainsi l'examen des spectres de masse doit permettre de déterminer très facilement la structure des composés possédant le squelette de la sarpagine.

— L'abondance des fragments à structure β carboline, notamment *d* et *e*, et l'existence des pics *c*, *f*, *g* et *h* indiquent la présence de ce squelette et la nature des substituants portés par le noyau indolique.

— La masse moléculaire et l'examen du processus de clivage, conduisant selon les cas, aux ions *b* ou *a*, permettent de reconnaître la présence d'une chaîne éthylidène ou d'une chaîne éthyle, voire d'une chaîne éthyle substituée.

— L'étude des fragments de masse élevée indique la nature des substituants portés par C₁₀ et donne des indications sur leur configuration relative.

Dérivés indoliniques hexacycliques

Le tableau n° 17 rassemble les pics majeurs relevés dans les spectres de masse de la vincamajine I (fig. 4), de la vincamédine II (fig. 5), de la quebrachidine XVII (29) et de la O-N-diacétyl-quebrachidine LI.

TABEAU N° 17

	R ₂	R ₃	R ₁	M	i	j	g	h
I	CH ₃	OH	COOCH ₃	366	222	190	157	144
II	CH ₃	O-CO-CH ₃	COOCH ₃	408	264	190	157	144
XVII	H	OH	COOCH ₃	352	222	190	143	130
LI	CO-CH ₃	O-CO-CH ₃	COOCH ₃	436	264	190	143	130

Si l'on compare ces spectres à ceux des dérivés indoliques précédemment étudiés, on note l'absence de pic important à $m/e = M-1$; en effet, le carbone C_{11} ne peut plus prendre une forme trigonale stable.

On relève l'absence de fragment de type β -carboline due également à la présence d'un cycle supplémentaire et corrélativement l'augmentation de l'intensité des ions g et h . La formation de tels ions à partir du dérivé $N_{(a)}$ acyl indolinique LI s'explique par le départ précoce de cétène (6).

Pic i : les éléments constitutifs du fragment correspondant peuvent être aisément déterminés. En effet, cet ion possède une masse identique si l'on compare deux à deux des composés ne différant qu'au niveau de la portion indolinique : m/e 222 pour I et XVII ; m/e 264 pour II et LI. D'autre part, si l'on compare maintenant, deux à deux, les composés I et II d'une part, XVII et LI d'autre part, on observe dans l'un et l'autre cas une même différence de 42 unités de masse, correspondant à la nature acétylée ou non du groupement alcoolique secondaire.

Le fragment i correspond donc au départ de l'enchaînement indolinique porteur d'un atome de carbone supplémentaire. D'ailleurs, il est exactement complémentaire du fragment h (sauf dans le cas du dérivé LI où h se forme avec départ du cétène).

Pic j : ce fragment a exactement la même masse (m/e 190) pour les quatre composés étudiés ici et doit donc comprendre une portion commune à ces molécules. Il est logique de penser qu'il dérive de l'ion i par élimination de l'atome de carbone 17, porteur de ses substituants.

Cependant, il est nécessaire que deux atomes d'hydrogène supplémentaires, dans chaque cas, s'éliminent : en effet, on a : $i = j + CH R_3 + 2$. L'origine de ces deux atomes d'hydrogène reste à déterminer.

Il est vraisemblable que dans un premier temps, la formation de l'ion i implique un transfert d'hydrogène sur le carbone 17. Dans un second stade, lors du départ de C_{17} , il est nécessaire que le second atome d'hydrogène s'élimine aux dépens de l'ion i , un mécanisme concerté pouvant alors conduire à j .

Cependant, il n'est pas possible actuellement de comparer entre eux les spectres de masse d'un nombre suffisant de composés possédant le squelette hexacyclique de la vincamajine. La structure des ions i et j et le mécanisme présidant à leur formation ne peut donc être exposé en toute certitude.

CONCLUSION

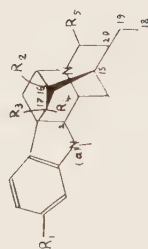
Ce présent travail a donc permis d'établir le squelette et la stéréochimie de la vincamédine et de la vincamajine, alcaloïdes possédant un squelette du type de l'ajmaline.

De plus, ces recherches ont contribué à établir la structure de la quebrachidine ($N_{(a)}$ déméthyl-vincamajine) et ont permis de fabriquer des produits apparentés à l'ajmaline et à la sarpagine.

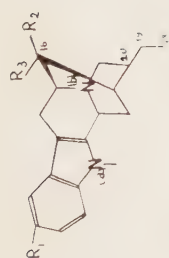
L'étude des dérivés indoliques de ces deux alcaloïdes a permis de déterminer la structure et la stéréochimie de la voachalotine. En outre, la configuration de quelques alcaloïdes indoliques, la polynéuridine, la macusine A et l'akuammidine, s'est trouvée déterminée.

Sur le plan de la chimie, une méthode simple et originale a été appliquée aux alcaloïdes indoliniques et a permis ainsi le passage du squelette de type ajmaline au squelette de type sarpagine. Ces recherches ont également apporté une contribution à l'étude des mécanismes de réactions en série indolique.

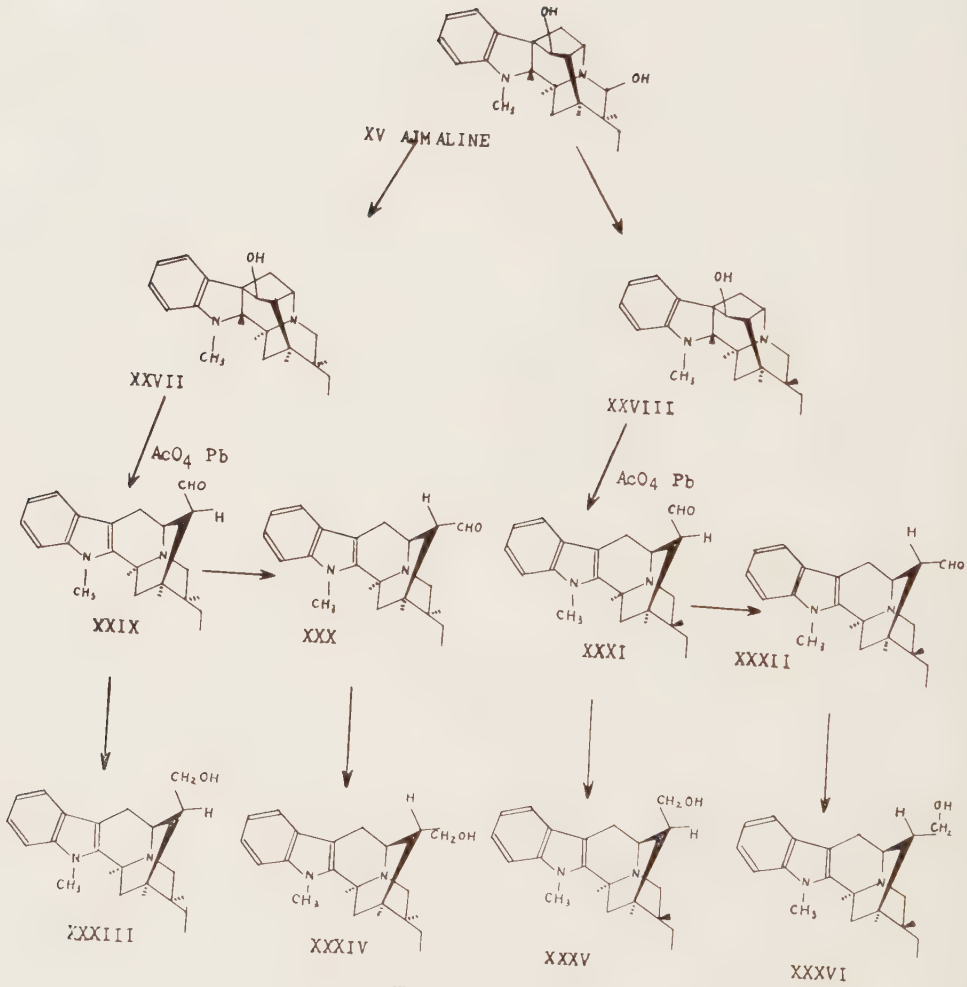
Sur le plan de la spectrographie de masse, un nombre appréciable de produits de référence se sont trouvés répertoriés et l'ensemble de ces spectres doit permettre la détermination rapide de structures apparentées.



Alcaloïde	N ^a	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	C ₂	C ₂₀	I ^b	(z) ⁿ	Réf.
Ajmalidine	CH ₃	H	H	- O	OH	α H	α H		158-60°	+ 144° (chloroforme)	(56), (20),
Ajmaline	CH ₃	H	H	OH	OH	β H	α H		276-78°	+ 54° (chloroforme)	(15), (75), (13),
Quebrachidine	H	COOCH ₃	OH	H	H	α H	Δ 19-20		110°	+ 180° (chloroforme)	(29),
Rauvomitrine	CH ₃	H	OR	H	H	β H	Δ 19-20		345°	+ 134°	(33), (69),
Sandwicine	CH ₃	H	H	OH	OH	β H	Δ 19-20			(2 chloroforme)	(28),
Tetraphyllicine	CH ₃	H	OH	H	H	α H	Δ 19-20			(5 méthanol)	(33), (19),
Vincamajine	CH ₃	H	COOCH ₃	OH	H	α H	Δ 19-20		225°	- 55° (éthanol)	(41), (31),
Vincamedine	CH ₃	H	COOCH ₃	OAc	H	α H	Δ 19-20		186°	- 66° (chloroforme)	(43), (31),
Vomalidine	CH ₃	OCH ₃	H	= O	OH				242°	+ 318° (chloroforme)	(36),
Vomilenine	Δ 1-2	H	H	OAc	H	OH	Δ 19-20		207°	- 72° (pyridine)	(80),



Alcaloïdes	N _(a)	N _(b) ⁺	R ₁	R ₂	R ₃	C ₃₀	F	(z) _D	Réf.
Akuammidine	H		H	CH ₂ OH	COOCH ₃	Δ 19-20	265°	+ 24° (méthanol)	(31), (51), (17), (76).
Lochnerine-C. Alkaloid	H		O-CH ₃	CH ₂ OH	H	Δ 19-20	201°	+ 72° (éthanol)	(2), (70).
Lochneram	H	CH ₃ I-	O-CH ₃	CH ₂ OH	H	Δ 19-20	235°	+ 41° (éthanol)	
Neo-Sarpagine	H		OH	CH ₂ OH	H	Δ 18-19	390°		(65).
Macusine A	H	CH ₃ Cl	H	COOCH ₃	CH ₂ OH	Δ 19-20	252°	— 57,5° (eau)	(3), (61).
Macusine B	H	CH ₃ Cl	H	CH ₂ OH	H	Δ 19-20	248°	+ 15,6° (eau)	(3), (4).
Macusine C	H		H	CH ₂ OH	COOCH ₃	Δ 19-20			
Polyneuridine	H		H	COOCH ₃	CH ₂ OH	Δ 19-20	216-7°	— 73° (pyridine)	(1).
Sarpagine	H		OH	CH ₂ OH	H	Δ 19-20	320°	+ 54° (pyridine)	(79), (12), (13), (7).
Tombozine-Diplorrhine									
Vellosiminol	H		H	CH ₂ OH	H	Δ 19-20	235° et 270°	+ 35° (méthanol)	(32), (78), (73).
Vellescimine	H		H	CHO	H	Δ 19-20	305°	+ 48° (méthanol)	(73).
Voachaletine	CH ₃		H	COOCH ₃	CH ₂ OH	Δ 19-20	223°	— 2,8° (chloroforme)	(59), (18).



APPENDICE

INTERRELATIONS AYANT PERMIS DE DÉDUIRE LA CONFIGURATION ABSOLUE DE LA VINCAMAJINE ET DE SES DÉRIVÉS

La configuration absolue de la vincamajine et de la vincamédine a été déterminée par la corrélation établie avec la sarpagine (voir p. 37) dont la configuration absolue est elle-même connue.

Il n'est pas indifférent d'examiner la suite des transformations qui ont permis aux chimistes d'établir cette configuration. Cet exemple est une illustration particulièrement marquante du caractère complémentaire des travaux de chaque groupe de chercheurs, dans le domaine des alcaloïdes indoliques.

Les tableaux n^{os} 18 à 22 montrent comment la filiation entre la vincamajine et l'aldéhyde-glycérique passe par la sarpagine, l'ajmaline, la corynanthéine (et la corynanthéidine), la cinchonamine et enfin la cinchonine.

Relations entre sarpagine, ajmaline, corynanthéine et corynanthéidine (12) (13) (14).

La configuration absolue de la sarpagine (et de la N_(a) méthyl-désoxy-10-sarpagine) a été établie par les importants travaux de l'école de TAYLOR.

Le groupement hydroxylé de l'enchaînement carbinolamine présent dans la molécule de l'ajmaline XV peut être assez facilement éliminé. Ces réactions conduisent à la rétention ou à l'inversion de la configuration 20 α -H de l'alcaloïde. La dégradation de la désoxy-21-ajmaline XXVII (20 α -H) et celle de la désoxy-21-iso-ajmaline XXVIII (20 β -H) seront effectuées de façon absolument parallèle.

L'oxydation de ces dérivés par le tétraacétate de plomb (13) conduit à des aldéhydes indoliques, désoxy-ajmalal A XXIX et désoxy-iso-ajmalal A XXXI (cette réaction est tout à fait comparable à l'oxydation chromique de la vincamajine conduisant à l'aldéhyde-ester indolique V, tableau n^o 5).

Pour chacun de ces deux dérivés XXIX et XXXI, l'action des bases réalise l'épimérisation irréversible du centre d'asymétrie C_m pour conduire aux désoxyajmalal B XXX et désoxy-iso-ajmalal B XXXII respectivement. La stabilité moindre des aldéhydes de la série A est attribuée à une interaction stérique.

Chacun des quatre aldéhydes qui viennent d'être décrits conduit, par action du borohydrure de potassium, à l'alcool correspondant : désoxy-ajmalols A XXXIII et B XXXIV, désoxy-iso-ajmalols A XXXV et B XXXVI.

Le désoxy-ajmalol B XXXIV représente un composé clef pour les corrélations : il peut être préparé, en effet, à partir de la sarpagine XXXVII (12) par les étapes suivantes (tableau n° 19) : hydrogénation catalytique ; protection du groupement alcoolique par acétylation ; clivage de l'ester paratoluène sulfonique du groupement phénolique ; méthylation de l'atome d'azote N_(a).

Le même désoxy-ajmalol B conduit à un dérivé de la corynanthéidine (tableau n° 20). Son ester tosylique, chauffé à reflux dans la collidine, subit une réaction de fragmentation 1-4 (fragmentation de Grob), en même temps qu'une oxydation due à une dismutation au cours de laquelle la liaison C₅-C₁₀ se trouve rompue et le noyau C

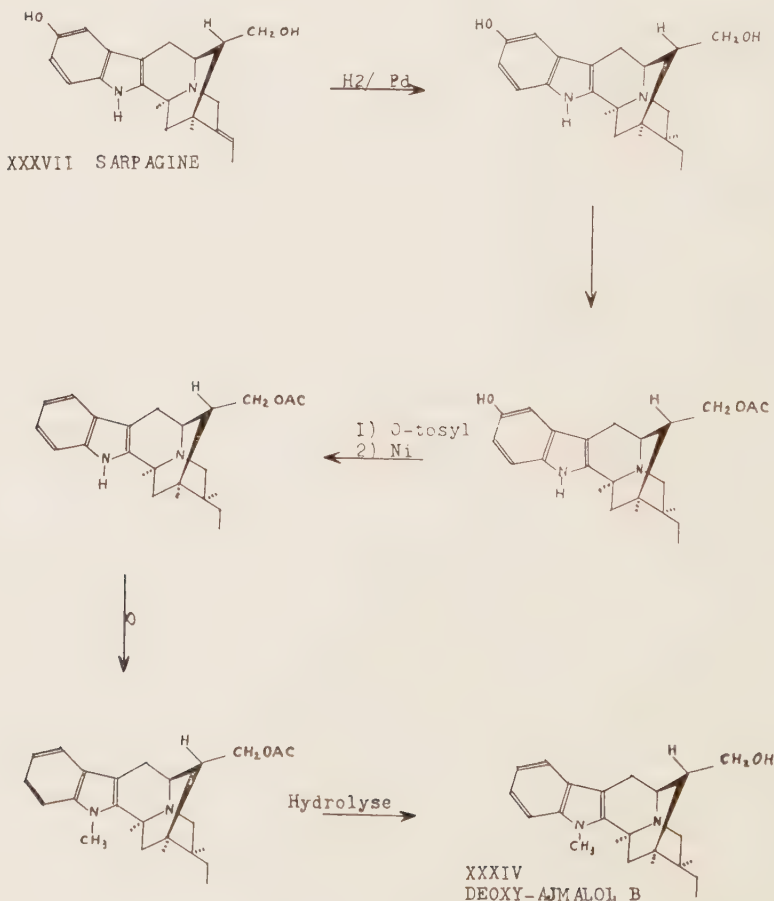


TABLEAU N° 19

prend un caractère aromatique. Le dérivé XXXVIII obtenu conduit, après hydrogénation catalytique au N_(a) méthyl-py-tétrahydro-corynanthéidane XXXIX. Ce dérivé XXXIX est lui-même préparé à partir du N_(a) méthyl-corynanthéidane par deshydrogénation au moyen du palladium dans l'acide maléique.

Le corynanthéidane lui-même a été préparé à partir de la corynanthéidine par des réactions stéréospécifiques (voir tableau n° 21).

Parallèlement, la fragmentation de l'ester tosylique du désoxy-iso-ajmalol B, suivie d'hydrogénation catalytique, conduit au N_(a) méthyl-py-tétradéhydrocorynanthéane, préparé lui-même à partir de la corynanthéine *via* le dihydro-corynanthéane XLIII.

Ce travail remarquable établit sans ambiguïté les relations entre sarpagine XXXVII, ajmaline XV, corynanthéine XLIV et corynanthéidine XLV.

Relations entre corynanthéine et cinchonamine (tableau n° 21) :

WENKERT et BRINGI (84) ont réalisé la transformation du dihydro-corynanthéol XLVI et de la dihydrocinchonamine XLVII en un dérivé commun, l'anhydrodihydrocorynanthéol XLVIII : les esters tosyliques de chacun des deux alcools XLVI et XLVII sont susceptibles de se cycliser pour conduire au même sel d'ammonium quaternaire : anhydrodihydrocorynanthéol.

Relations entre dihydro-cinchonamine et cinchonine (tableau n° 21) :

Une équipe de chercheurs japonais (55) réussit le passage de la cinchonine à la cinchonamine apportant ainsi la preuve de la stéréochimie de la cinchonamine.

Configuration absolue de la cinchonine (tableau n° 21) :

PRELOG et ZAHN (71) dégradent la cinchonine en 3-méthyl-4-éthyle-hexane dont ils déterminent la stéréochimie absolue en synthétisant ce composé à partir de l'acide méthyl-éthyl-acétique lévogyre.

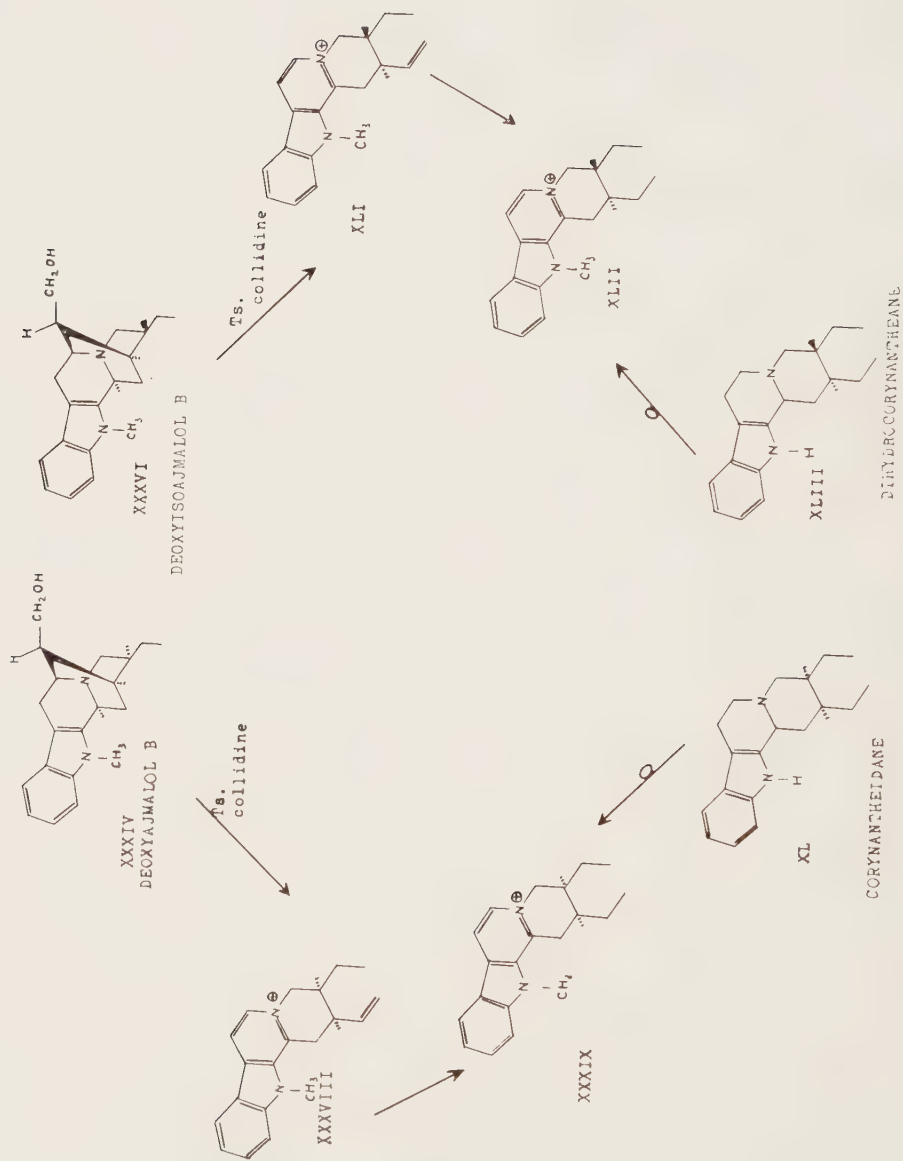


TABLEAU N° 20

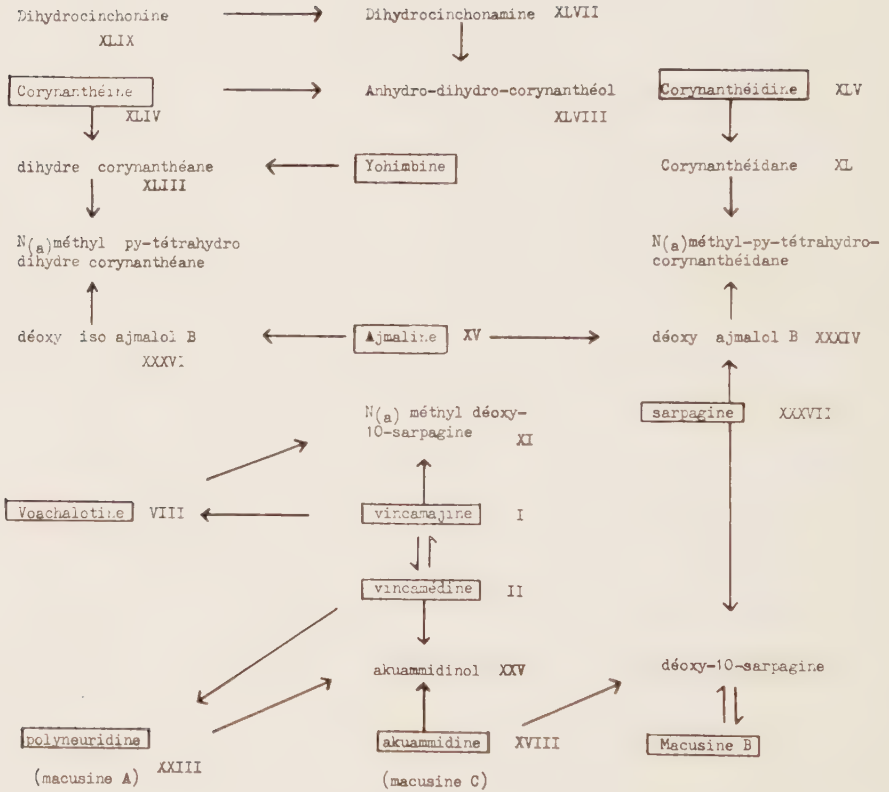


TABLEAU N° 22

VINCADIFFORMINE

Si les structures de la vincamajine et de la vincamédine ont pu être élucidées au moyen de dégradations chimiques progressives, la spectrométrie de masse n'intervenant qu'*a posteriori*, dans le cas de la vincadiformine, au contraire, la spectrographie de masse a été employée concurremment aux autres techniques et a fourni les indications majeures pour la détermination de structure :

— Les caractéristiques spectrales U. V. et I. R., ainsi que le comportement chimique de l'alcaloïde, indiquent la présence du chromophore α (carbométhoxy-méthylène) indoline.

— Les spectres de masse de la vincadiformine et de ses dérivés précisent que le squelette de ces molécules est identique à celui de l'aspidospermine.

— Enfin, ces informations incitent à opérer sur la vincadiformine une suite de réactions qui conduisent à la d-l quebrachamine, de constitution connue et apportent ainsi la preuve « chimique » de la structure.



Généralités

La vincadiformine I (tableau n° 23) est un alcaloïde secondaire de *Vinca difformis* Pourr. isolé (31) dans la première fraction benzénique de la chromatographie, sur colonne d'alumine du totum alcaloïdique.

Cet alcaloïde cristallise dans un mélange acétone cyclohexane en présence incolore fondant à 124°.

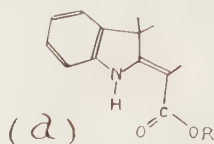
L'analyse centésimale correspond à la formule globale $C_{21}H_{20}O_2N_2$ ($M = 338$) confirmée par spectrographie de masse (pic moléculaire à m/e 338).

Son pouvoir rotatoire, mesuré dans divers solvants, est nul pour la raie D du sodium. De plus, en solution méthanolique, ce pouvoir rotatoire est également nul pour les radiations comprises entre 370 et 700 $m\mu$, ce qui laisse, dès l'abord, suspecter la nature racémique de cet alcaloïde.

Son spectre ultra-violet (fig. 19), λ max. 225, 300, 328 $m\mu$, est très comparable à celui de l'akuammicine (VII) $C_{20}H_{22}O_2N_2$.

Son spectre infrarouge (fig. 17) présente deux pics intenses à 1 600 et 1 665 cm^{-1} , attribuables à un groupement carbonyle conjugué par l'intermédiaire d'une double liaison à l'atome d'azote du système indolinique.

Ces caractéristiques spectrales sont communes à de nombreux alcaloïdes qui possèdent tous le chromophore (a) (47).



C.-fluorocurarine (62), akuammicine (35) (50), ψ akuammicine (74), mossambine (32), condylocarpine (11), lochnérine (54), tabersonine (39) (68),

Un tel chromophore est généralement associé à un pouvoir rotatoire très élevé. Il faut noter cependant la nature racémique de la ψ akuammicine (d-l akuammicine).

La présence du chromophore (a) est corroborée par l'étude du spectre de R. M. N. de la vincadifformine (fig. 18). On note en effet :

- un groupe de signaux entre 6,7 et 7,25 p. p. m. correspondant à quatre protons aromatiques adjacents ;
- un singulet très fortement déplacé vers les champs faibles (9,2 p. p. m.) dû au proton porté par N^(a) ;
- un singulet à 3,75 p. p. m., correspondant aux trois protons du groupement carbométhoxy.

La position de ces signaux est absolument comparable à celle des signaux homologues du spectre de l'akuammicine.

Cependant, on note sur le spectre de R. M. N. de la vincadifformine l'absence de protons oléfiniques (aucun pic dans la région de 4 à 6,5 p. p. m.) tandis que dans la région des champs élevés, on dénombre cinq protons pouvant correspondre à la présence d'une chaîne éthylique.

Parallèlement, les essais d'hydrogénation catalytique de la vincadifformine en milieu méthanol neutre sont inopérants et permettent de récupérer l'alcaloïde inaltéré.

Ces résultats conduisent à envisager pour la vincadifformine un squelette pentacyclique différent toutefois de celui de l'akuammicine qui comporte un atome de carbone de moins.

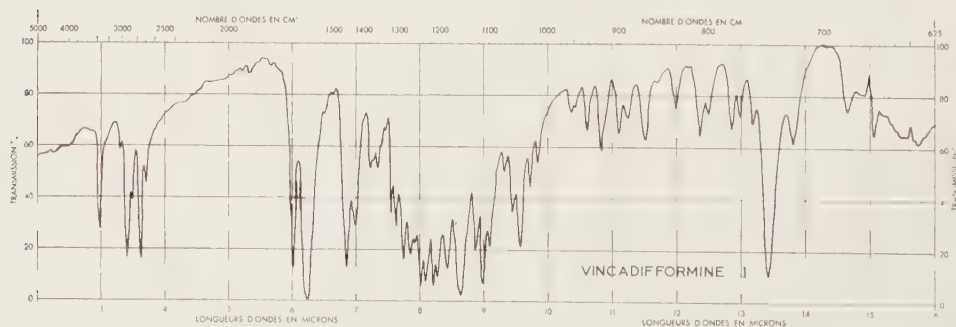


Fig. 17



Fig. 18

Réactions modifiant le chromophore :

La réduction de l'enchaînement (a) de l'akuammicine, au moyen de zinc et d'acide sulfurique d'une part, au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium d'autre part, s'était révélée particulièrement féconde pour l'établissement de la structure de cet alcaloïde (50) (77).

La première de ces réactions, appliquée à la vincadifformine, est très comparable à la réduction de l'akuammicine.

L'action du zinc amalgamé sur une solution de vincadifformine dans l'acide sulfurique dilué permet d'isoler un composé II, non cristallisé, dont le poids moléculaire, mesuré par spectrographie de masse (M^+ à m/e 340), correspond à la formule globale $C_{21}H_{28}O_2N_2$ d'une dihydro-vincadifformine.

Le spectre ultra-violet typiquement indolinique de ce produit (λ max. 245 $m\mu$ et 295 $m\mu$) et la présence d'un pic « ester non conjugué » à 1720 cm^{-1} sur son spectre infrarouge indiquent que la réaction a effectivement porté sur la double liaison (2-3) du chromophore (a) $\rightarrow$ (b) (tableau n° 24).

L'action de l'hydrure d'aluminium-lithium sur la vincadifformine ne conduit pas à des résultats parallèles à ceux observés dans le cas de l'akuammicine. Dans ce dernier cas, un produit désoxygéné porteur d'un groupement méthylène exo (c) est obtenu :

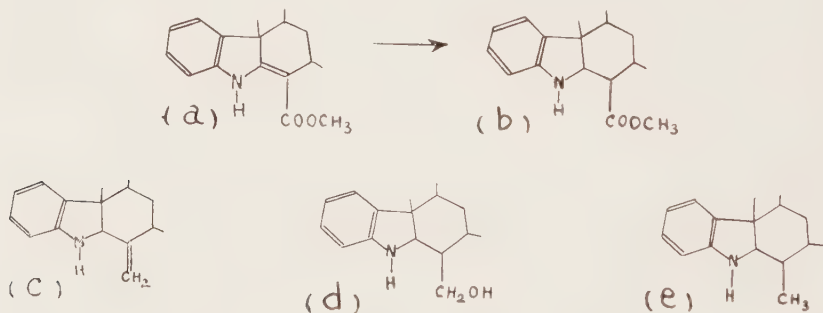


TABLEAU N° 24

Par ébullition à reflux ou par action à froid de $LiAlH_4$ sur la vincadifformine en solution dans l'éther anhydre, on isole un composé de masse 312 correspondant à la formule globale $C_{20}H_{28}ON_2$ qui représente le produit principal de la réaction.

Son spectre ultra-violet de nature indolinique (λ max. 250 et 295 $m\mu$) ainsi que son spectre infrarouge (fig. 20) (pics à 1620 cm^{-1} indoline, 3320 cm^{-1} = hydrogène mobile, enfin l'absence de pic dans la région des carbonyles) sont en faveur de la structure partielle (d) et ce composé sera nommé vincadifforminol III.

Cette réaction est comparable à la réduction de la tabersonine par $LiAlH_4$ qui conduit au tabersonol (68).

La purification par chromatographie en couche mince du produit brut de réduction de la vincadifformine permet de séparer, en outre, des traces d'un produit moins polaire qui semble correspondre à la structure (e), d'après son spectre de masse = pic M^+ à m/e 294 ($C_{20}H_{26}N_2$).

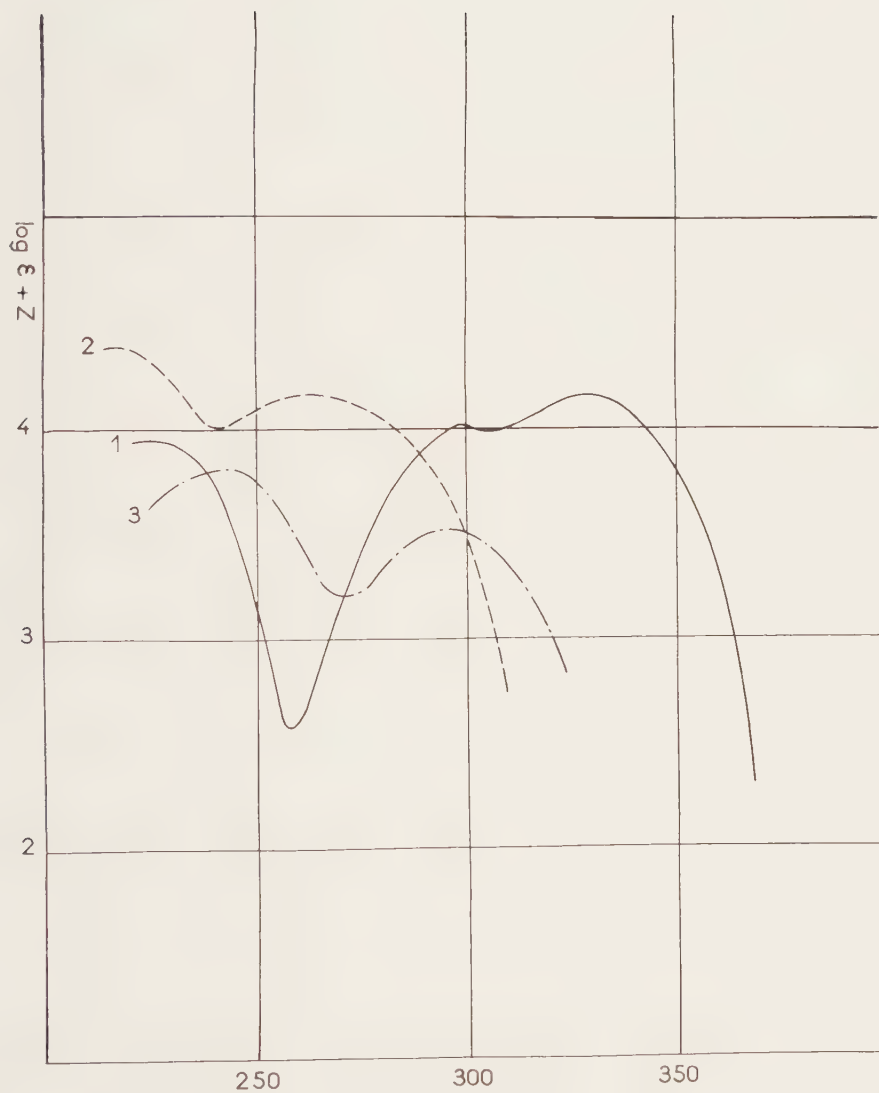


FIG. 19. — Spectres U. V. 1 : VINCADIFFORMINE
2 : DÉRIVÉ IV
3 : DÉRIVÉ V

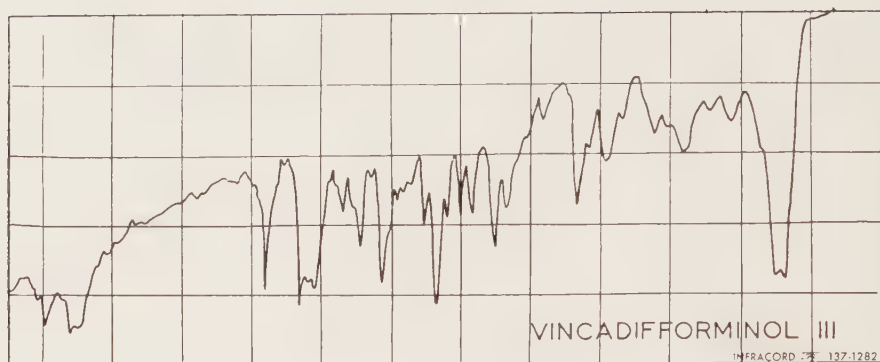


FIG. 20

Etude du squelette par spectrographie de masse :

La spectrographie de masse, appliquée à la détermination des structures, s'est révélée dans de nombreux cas d'un grand recours. C'est ainsi que l'étude des spectres de masse des dérivés de la dihydro-vincadifformine et de la vincadifformine elle-même a permis d'en déterminer le squelette et de proposer une hypothèse de structure.

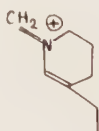


Etude des spectres de masse des dérivés 2-3 dihydrogénés :

De l'examen des spectres de masse des dérivés de la vincadifformine, il ressort qu'un pic m/e 124, d'une intensité remarquable, est constant dans tous les spectres.

Il a été prouvé par BIEMANN (7) qu'un tel pic est particulier aux alcaloïdes possédant le squelette de l'aspidospermine VIII et indépendant des substitutions sur le noyau aromatique.

Le tableau n° 25 indique les pics principaux de quelques alcaloïdes connus (VIII A, VIII B, VIII C) et il est aisé de remarquer la présence constante d'un pic m/e 124. La formation de cet ion serait due, d'après BIEMANN, à la fragmentation de la partie pipéridinique de la molécule. La structure correspondant à cet ion o est représentée par :



Les pics moléculaires de VIII A, VIII B et VIII C diffèrent entre eux de 42 unités (CO-CH_3), et 30 unités (O-CH_3) respectivement. Ces différences de masse se retrouvent intégralement dans les ions n (m/e 326, 284 et 254). De tels ions proviennent d'une fragmentation due à un mécanisme de type push-pull, affectant le noyau C. Il s'ensuit une rupture entre les carbones 12-19, 2-3 et 4-5 avec élimination du fragment comprenant les carbones 3 et 4.

TABLEAU N° 25

	M	n	a
VIII A	354	326	124
VIII B	312	284	124
VIII C	282	254	124
II	340	254	124
III	312	254	124

VIII A : ASPIDOSPERMINE,

VIII B : DESACETYLASPIDOSPERMINE,

VIII C : isolé par Biemann (10)

R = CO-CH_3

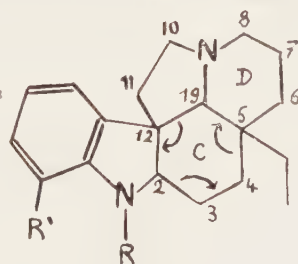
R' = OCH_3

R = H

R' = OCH_3

R = H

R' = H



L'examen de tels ions permet donc de repérer les fragments de molécule englobant la partie indolinique ainsi que ses substituants éventuels.

L'étude comparée des spectres de masse de VIII A, B et C et des dérivés hydrogénés de la vincadifformine (dihydro-vincadifformine II et vincadifforminol III) (fig. 21) conduit à envisager pour II et III (tableau n° 23) un squelette de type aspidospermine sans substituant sur le fragment n .

Par contre, la comparaison des spectres de masse des produits VIII C, II et III, laisse présager la nature du fragment éliminé de façon concomitante à la formation de n . Pour II, ce fragment correspond à un « reste » acrylate de méthyle tandis que pour III il correspond à un reste alcool allylique.

Spectre de masse de la vincadifformine I (fig. 22) :

La présence dans la molécule de vincadifformine d'un chromophore α (carbométhoxy-méthylène) indoline identique au chromophore de l'akuammicine VII a été démontrée. Malgré ce point commun entre ces deux alcaloïdes, l'absence de chaîne éthylidène dans la vincadifformine et la différence du nombre d'atomes de carbone laissent prévoir une structure pour la vincadifformine d'un type quelque peu différent de celui de l'akuammicine.

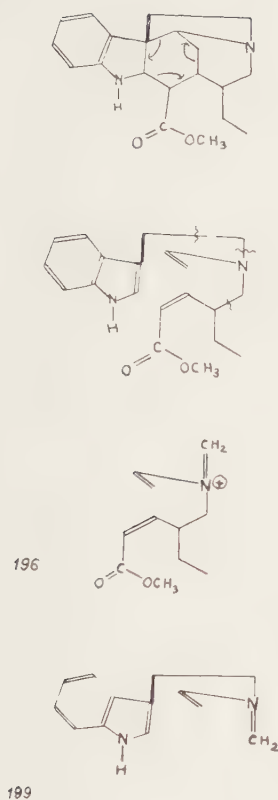
L'étude comparative des spectres de masse de la vincadifformine et de la dihydro-akuammicine en témoigne (tableau n° 26).



Fig. 21

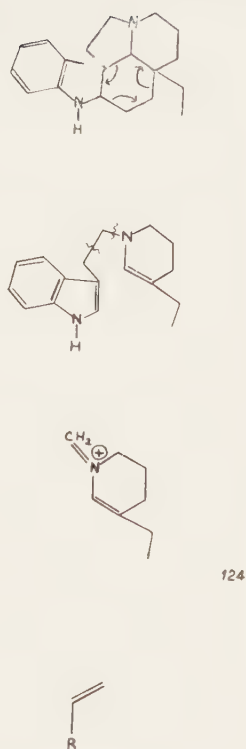


Fig. 22



DIHYDRO-AKUAMMICINE

TABLEAU N° 26



DIHYDRO-VINCADIFFORMINE

Le mode de fragmentation de même type dans l'un et l'autre cas donne naissance à des ions de nature très nettement différente.

Tandis que le pic m/e 196, dans la série de type akuammicine est caractéristique, le pic m/e 124 est constant dans la série de type aspidospermine.

Ces deux résultats (chromophore de type akuammicine, squelette de type aspidospermine) conduisent à proposer une formule pour la vincadifformine. Cette structure (fig. 23) sera confirmée chimiquement par une corrélation avec un alcaloïde connu : la quebrachamine.

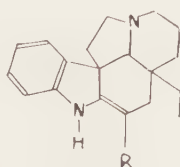


FIG. 23

Corrélation avec la d-l quebrachamine :

Hydrolyse acide de la vincadifformine : pratiquée en tube scellé, sous vide, dans l'acide chlorhydrique 3 M et à la température de 110°, cette réaction fournit, après trois heures, un produit huileux dont le poids moléculaire déterminé par spectrographie de masse est de 280. Ce poids moléculaire correspond à la formule globale $C_{20}H_{21}N_2$ soit la déscarbométhoxyvincadifformine IV.

Le spectre U. V. de type indoléninique (λ max. 230 et 260 m μ) et le spectre infrarouge (absence totale de pic entre 1 680 et 1 770 cm^{-1} région des « carbonyles », pics à 1 590 cm^{-1} et 1 650 cm^{-1} : double liaison $> C = N$ -) sont en accord avec la structure IV.

Le spectre de masse du produit présente quelques particularités et, fait étonnant *a priori*, ne présente qu'un faible pic à m/e 124, ce qui implique un mode de fragmentation différent du mode de clivage des autres dérivés de cette série.

En effet, le mécanisme de type circulaire ou push-pull, ayant lieu habituellement dans le cycle C, ne peut se produire, dans le cas de l'indolénine du fait du caractère d'insaturation du carbone 2. Ce mécanisme ne peut, par contre, avoir lieu que dans le cycle D.



Il se produirait, en premier lieu, l'élimination d'un chaînon éthylnique avec formation d'un fragment m/e 252 (M'-28).

Ce fragment est susceptible de subir un clivage selon a : ce qui donne naissance à un ion de poids moléculaire 210.

Un autre clivage, possible selon a', explique la présence d'un pic à m/e 222 *.

Réduction de l'indolénine IV : le comportement de cette indolénine, issue de la vincadifformine, vis-à-vis du borohydrure de potassium, a été étudié à différents pH :

- L'action du borohydrure de potassium sur l'indolénine IV en solution méthanolique rigoureusement anhydre se solde par l'obtention du composé V.

Son spectre ultra-violet (λ max. 245 m μ et 295 m μ) de type indolinique et le spectre infrarouge (pic à 1 620 cm^{-1}) montrent clairement que V correspond à la réduction de la double liaison 1-2 de IV.

* BIEMANN et SPITELLER (9) ont isolé, par distillation sur poudre de zinc de la quebrachamine, une indolénine dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles de l'indolénine issue de la vincadifformine. Les pics m/e 251 et m/e 210 se retrouvent également dans le spectre de masse de l'indolénine isolée d'*Aspidosperma quebracho blanco* (10).

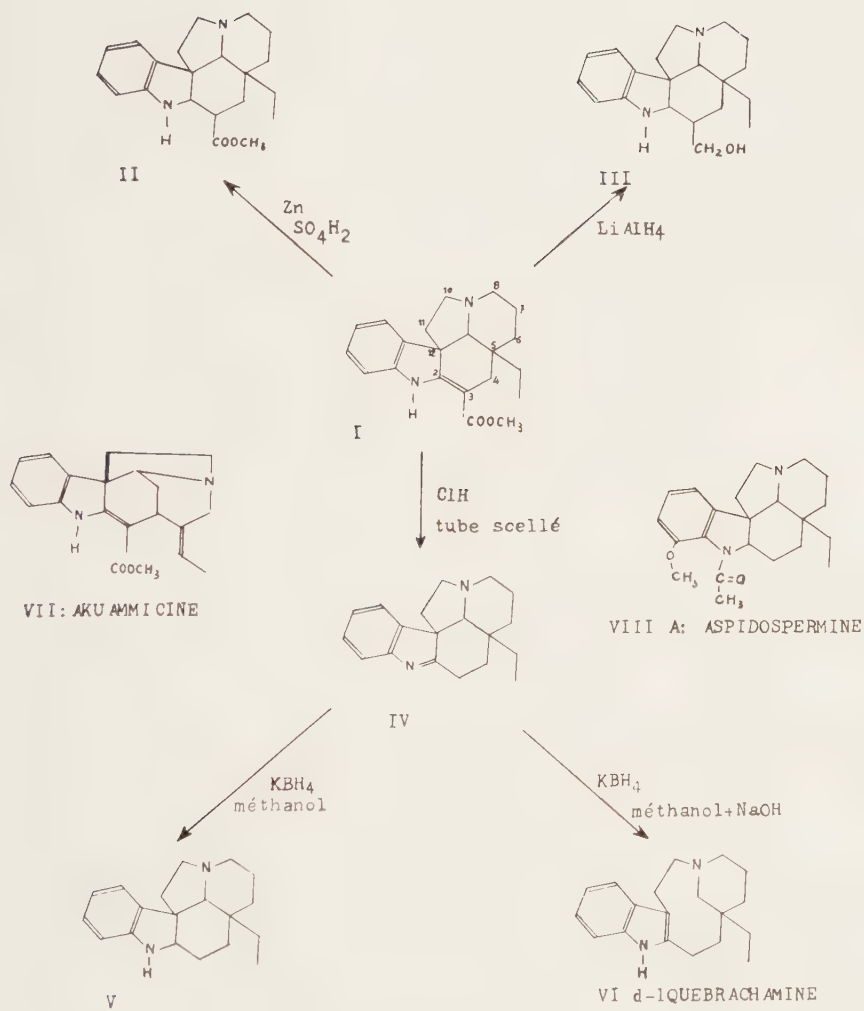


TABLEAU N° 23

L'examen du spectre de masse du dérivé V (pic moléculaire m/e 282) se caractérise par la présence de pics intenses à m/e 254 et m/e 124. De plus, on note les pics m/e 130 et 144 représentant l'ion indole substitué en 2 ou en 3 *.

En second lieu, la réduction par le borohydrure de potassium de l'indolénine IV a été pratiquée en milieu préalablement alcalinisé.

— Le dérivé VI obtenu a pu être cristallisé, $F = 116^\circ$.

Le pouvoir rotatoire de ce produit, mesuré en solution acétonique est nul et se révèle confirmer les hypothèses sur la nature racémique de la vincadifformine.

Le spectre ultra-violet du composé VI (λ max. 230 et 285 $m\mu$) et le spectre infrarouge sont en accord avec une structure de type indolique.

La réaction peut s'interpréter par le mécanisme suivant analogue à celui proposé par SMITH (49) dans le cas de l'indolénine issue de l'akuammicine :



De ces réactions de réduction pratiquées sur la vincadifformine, on peut conclure que l'atome d'azote $N_{(a)}$ et l'atome d'azote $N_{(b)}$ sont séparés par trois atomes de carbone. La formule partielle suivante est donc, maintenant, prouvée de façon certaine.



Mais le dérivé VI a pu finalement être identifié à la d-l quebra-chamine par l'examen des caractères physiques : point de fusion du mélange, superposition rigoureuse des spectres U. V. et I. R. et des spectres de masse ainsi qu'une migration parallèle en chromatographie en couche mince. L'ensemble de ces résultats confirme les structures II, III, IV, V, VI des dérivés de la vincadifformine (tableau n° 23).

L'enchaînement particulier, présent dans la molécule de vincadifformine, s'est comporté, vis-à-vis des réactions d'hydrolyse acide

(*) Ce composé, par son spectre de masse, peut être rapproché du produit indolinique décrit par BIEMANN (10) dont les caractéristiques spectrales semblent identiques.

puis de réduction, en partie de façon comparable à l'enchaînement de l'akuammicine. Cette série de transformations d'un grand intérêt pour l'étude des alcaloïdes de ce groupe a été appliquée avec succès lors des travaux sur la tabersonine (68), la diplorrhyncine ou mossambine (32).

Mais, alors que tous les alcaloïdes précités sont fortement lévogyres, la vincadifformine, tout comme la ψ akuammicine (77), est un racémique naturel.

Plusieurs tentatives de dédoublement de la vincadifformine racémique par cristallisation de sels avec un acide optiquement actif tel que l'acide tartrique, l'acide dipara-toluyl-tartrique, se sont soldées par un échec.

Mais tout récemment, nous avons isolé des *tiges* du *Vinca difformis* Pourr., la d-vincadifformine souillée de d-l vincadifformine. Par cristallisation, la d-l vincadifformine, la d-vincadifformine a pu être isolée à l'état non cristallisé ($\alpha_D = + 540^\circ$, éthanol).

Ce pouvoir rotatoire correspond, en valeur absolue, à la (—) vincadifformine (ou dihydro 6-7 tabersonine) isolée récemment par M. PLAT (67) des feuilles d'une autre « pervenche » : le *Vinca minor*.

CONCLUSION

La vincadifformine, alcaloïde nouveau du *Vinca difformis*, se révèle très intéressant :

— Par son chromophore et ses fonctions, la vincadifformine s'apparente à l'akuammicine mais quelques différences de comportement vis-à-vis de certains réactifs permettent de différencier ces deux alcaloïdes.

— Par son squelette la vincadifformine s'apparente au groupe de l'aspidospermine et constitue le premier terme d'une nouvelle classe d'alcaloïdes en pleine extension.

— Sa structure, de type encore inconnu, a pu être déterminée en conciliant les techniques modernes telles la spectrographie de R. M. N. et surtout la spectrographie de masse, et les procédés classiques de dégradations chimiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

— Les points de fusion ont été mesurés, sauf indication spéciale, sur un microscope à platine chauffante de Köfler.

— Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en tubes de 2 dm, à l'aide d'un polarimètre type « Savoie » de Jobin-Yvon ou d'un polarimètre Zeiss.

— Les spectres U. V. ont été effectués en solution dans l'éthanol à 96°, à l'aide d'un spectrophotomètre Jobin-Yvon type « Maroc ».

— Les spectres I. R. ont été tracés à l'aide d'un appareil Baird à double faisceau ou d'un appareil Perkin-Elmer type Infracord. Les courbes reproduites n'ont pas été corrigées en fonction de la température mais, dans le texte, la position des bandes est notée.

— Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de l'alumine d'activité I, standardisée selon BROCKMANN, de marque Merck.

— Les produits pour analyses ont été séchés plusieurs heures sous vide de 0,01 mm, sans dépasser la température de 100°.

— Les micro-hydrogénations catalytiques ont été réalisées dans l'appareil de Clauson-Kaas et Limborg.

Toutes les hydrogénations catalytiques ont été conduites sous une pression d'hydrogène égale à la pression atmosphérique.

Les nombres en chiffres romains correspondent à la numérotation employée dans la partie théorique et renvoient aux tableaux.

PLAN DE LA PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Partie extractive :

- I. — Extraction des alcaloïdes totaux et isolement des alcaloïdes.
- II. — Constantes physiques des alcaloïdes.

B. — Etude chimique :

- I. — Vincamédine ; corrélation avec la vincamajine.
- II. — Structure de la vincamajine.
- III. — Stéréochimie de la vincamédine et de la vincamajine.
- IV. — Stéréochimie de l'akuammidine, de la polyneuridine et de la macusine A.
- V. — Structure de la vincadifformine.

A. — PARTIE EXTRACTIVE

I. — Extraction des alcaloïdes des feuilles du *Vinca difformis* Pourr.

1) Lixiviation par l'éther.

— Macération : 9,5 kg de feuilles pulvérisées sont malaxés avec 5 litres d'eau ammoniacale à 10 % puis introduits dans un percolateur. La totalité de la poudre alcalinisée est recouverte par de l'éther et la macération est prolongée pendant 18 heures.

— La lixiviation est faite avec 80 litres d'éther et se prolonge pendant 48 heures environ, c'est-à-dire jusqu'au moment où l'éluant donne avec le réactif de Mayer une réaction pratiquement négative. La solution éthérée précédente est épuisée par 12 litres d'eau chlorhydrique à 5 %, par fractions de 3 litres. Les solutions chlorhydriques sont lavées à l'éther puis alcalinisées et les bases précipitées sont extraites par l'éther. Cette solution éthérée est lavée à plusieurs reprises par de l'eau distillée, puis séchée sur chlorure de calcium et enfin distillée à sec. Il en résulte un totum alcaloïdique pesant 66 g.

2) Chromatographie des alcaloïdes bruts.

Le résidu alcaloïdique obtenu est mis en solution à chaud dans 700 ml de benzène. Par filtration, 0,750 g d'insoluble sont séparés. La solution benzénique limpide est chromatographiée sur une colonne de 2 kg d'alumine.

L'élution se fait par le benzène, l'éther et le méthanol et intermédiairement par des mélanges de ces solvants dans des proportions croissantes. Les fractions de l'éluat sont de 1 000 ml pour l'élution au benzène et les fractions suivantes ont un volume de 2 000 ml. Les diverses fractions, évaporées à sec et pesées sont reprises individuellement, ou, selon les cas, rechromatographiées (tableau 27).

TABLEAU N° 27

Solvant d'élution	N° des fractions	Poids	Alcaloïde cristallisé	
			F	Nom
Benzène	1 2 à 8	5,19 g 24 g	125° 186°	Vincadiformine Vincamédine
Benzène + éther 10 % ...	9 à 13	4,62 g	224°	Vincamajine
Benzène + éther 15 % ...	14 à 18	4,92 g	345°	non étudié
Benzène + éther 25 % ...	19 à 20	0,30 g	335°	Akuammidine
	21 à 24	1,03 g	241°	
	25 à 26	0,57 g	345°	
Benzène + éther 50 % ...	27 à 30	1,73 g	non cristallisable	
Ether	31 à 40	0,90 g		
Ether + méthanol 1 % ..	41 à 46	1,35 g		
Ether + méthanol 2 % ..	47 à 53	3,13 g		

II. — Constantes physiques des alcaloïdes

1) Isolement de la vincadiformine :

La première fraction benzénique recueillie à la chromatographie des alcaloïdes totaux du *Vinca difformis* Pourr. se présente, après évaporation du benzène, sous forme d'une huile brunâtre, pesant 5,190 g.

Cette fraction est reprise par l'acétone par addition de cyclohexane et repos à température voisine de 0°, un premier jet cristallisé de 1,235 g est isolé. Par concentration des solutions mères, on recueille un deuxième jet pesant 0,610 g. L'ensemble de ces deux jets est rechromatographié. On obtient ainsi, après deux recristallisations des cristaux incolores de vincadiformine pesant 1,125 g.

$F = 125^\circ$

$[\alpha]_D = 0^\circ$ (chloroforme, $c = 0,56$)

Analyse pour $C_{21}H_{29}O_2N_2$:

calculé %		C 74,52	H 7,74	O 9,46	N 8,28
trouvé %		74,80	7,80	8,90	8,30

Spectre U. V. : milieu : éthanol

concentration : $8,2 \cdot 10^{-3}$ g/l.

type : λ max. : 230 m μ ; log. ϵ : 3,98

300 m μ ; log. ϵ : 4,03

330 m μ ; log. ϵ : 4,17

Spectre I. R. : Pic à $3\,320\text{ cm}^{-1}$ ($> \text{N-H}$)

Pics à $1\,665\text{ cm}^{-1}$

à $1\,610\text{ cm}^{-1}$

Entre 770 cm^{-1} et 810 cm^{-1} benzène ortho-disubstitué.

2) Isolement de la vincamédine :

Les fractions benzéniques suivantes, d'un poids total de 24 grammes, sont reprises par l'acétone ; par concentration et addition de cyclohexane, 15 grammes de vincamédine sont isolés.

Après deux cristallisations successives de 2 grammes environ, 800 mg de cristaux sont isolés en vue de la détermination des constantes physiques.

F = 186° (bloc de Maquenne)

$[\alpha]_D = -66'' \pm 2$ (chloroforme, c = 0,52)

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$:

calculé %		C 70,56	H 6,91
trouvé %		70,20	6,98

Spectre U. V. : λ max. : 250 ; log. ϵ : 3,92

295 3,45

Type indolinique

Spectre I. R. : pics à $1\,710\text{ cm}^{-1}$ ester

à $1\,735\text{ cm}^{-1}$ {

à $1\,245\text{ cm}^{-1}$ { dérivé O-acétylé

à $1\,615\text{ cm}^{-1}$ bande d'insaturation

entre 770 et 810 cm^{-1} : benzène 1-2-disubstitué.

3) Isolement de la vincamajine * :

Les fractions de chromatographie éluées par le mélange benzène-éther 10 % correspondent à un poids de 4,62 g d'alcaloïdes bruts.

Des cristallisations successives dans l'éther aboutissent à la formation de fines aiguilles incolores dont le point de fusion est 224° (bloc de Maquenne).

$[\alpha]_D = 55'' \pm 1$ (éthanol ; c = 0,48)

Analyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$:

calculé %	...	C 72,10	H 7,15	O 13,10	N 7,65
trouvé %	...	72,3	7,3	13,4	7,6

Spectre U. V. : type indolinique ; λ max. 248 m μ ; log. ϵ : 3,68

291 3,28

Spectre I. R. : pics à $3\,090\text{ cm}^{-1}$: OH associé

$1\,720\text{ cm}^{-1}$: CO ester en position normale

$1\,615\text{ cm}^{-1}$: bande d'insaturation

vers 800 cm^{-1} : des bandes correspondant au benzène disubstitué.

4) *Isolement de l'akuammidine* ** :

Les fractions 21 à 24 éluées par le mélange benzène-éther à 25 % sont dissoutes dans une quantité réduite d'éther et quelques gouttes C_6H_6 , puis abandonnées à température de 0°. Elles conduisent à la formation de très longues aiguilles incolores.

F : 243°

$[\alpha]_D = + 24^\circ$ (méthanol ; c = 0,61)
 $+ 25^\circ$ (chloroforme ; c = 0,25)

Analyse pour $C_{21}H_{24}O_3N_2$:

calculé %		C 71,57	H 6,86	O 13,62
trouvé %		71,39	6,96	13,58

Spectre U. V. : λ max. $m\mu$: 227 ; log. ϵ : 4,38
280 3,79

type indolique

Spectre I. R. : pics à 3 075 cm^{-1} OH associé
3 280 cm^{-1} NH
1 710 cm^{-1} ester non conjugué
770 cm^{-1} benzène ortho-disubstitué.

* La vincamajine est isolée pour la première fois en 1955 par M.-M. JANOT et J. LE MEN (41) du *Vinca major*. Puis elle est retrouvée dans une autre Apocynacée : le *Tunduzia longifolia* par GOODWIN (27). Elle est enfin signalée dans le *Vinca difformis* par Y. GABBAI (26).

** L'akuammidine isolée pour la première fois par HENRY (34) du *Picralima nitida* a été isolée récemment du *Rhazia stricta* par A. CHATTERJEE (16).

B. — ÉTUDE CHIMIQUE

I. — Vincamedine : corrélation avec la vincamajine

Acétylation de la vincamajine :

80 mg de vincamajine sont dissous dans 1,5 ml de pyridine anhydre. Après addition de 2 ml d'anhydride acétique, la solution est abandonnée à la température du laboratoire, en flacon émeri, pendant huit jours. La solution est ensuite noyée avec de l'eau distillée, alcalinisée par de la soude, à la température de 0°. L'extraction est opérée avec 150 ml d'éther. La solution éthérée, lavée et séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée jusqu'à siccité, laisse un résidu pesant 70 mg.

Deux cristallisations dans l'acétone fournissent de gros prismes incolores : 40 mg.

F : 186°

$[\alpha]_D$: — 65°8 (chloroforme, c = 2,2)

Analyse pour $C_{24}H_{28}O_4N_2$:	calculé % :	C 70,56	H 6,91
	trouvé % :	70,28	7,00

Spectre U. V. : type indolinique

Spectre I. R. : apparition de pics à 1 735 cm^{-1} et 1 245 cm^{-1} .

Les constantes physiques de ce produit sont identiques à celles de la vincamédine et les spectres I. R. de ces deux produits sont rigoureusement superposables.

II. — Structure de la vincamajine

Oxydation chromique de la vincamajine (I) = aldéhyde ester (V).

200 mg de vincamajine sont dissous dans 5 ml de pyridine anhydre, dans un flacon émeri. Dans un autre flacon émeri contenant environ 25 cc de pyridine anhydre, 170 mg d'anhydride chromique sont ajoutés par petites quantités, sous agitation continue et en opérant à 0°. Un complexe jaune se forme rapidement puis se dissout.

La solution du complexe est versée dans la solution de vincamajine et l'ensemble est laissé en contact pendant 10 minutes.

Le milieu réactionnel qui est passé du rouge-orange au marron est noyé à l'eau puis extrait par le mélange à parties égales de benzène-éther. La solution organique est lavée puis séchée sur sulfate de sodium.

Par évaporation du solvant, il reste un résidu noirâtre pesant 200 mg. Ce résidu, repris par quelques ml de benzène, est chromatographié sur une colonne de 6 g d'alumine. Par élution avec un mélange benzène-éther (2-1), on recueille un produit blanc qui, recristallisé dans l'éther, fournit 150 mg de produit.

F : 230°

$[\alpha]_D = 0^\circ \pm 2$ (éthanol, c = 0,25)

Analyse pour $C_{22}H_{17}O_3N_2$:	calculé % :	C 72,50	H 6,64
	trouvé % :	72,42	6,58

Spectre U. V. : milieu : éthanol

concentration : $7,26 \cdot 10^{-3}$ g/l.

type indolique : λ max. $m\mu$:	226	log. ϵ :	4,54
	285		3,96

Spectre I. R. : Disparition de la bande d'insaturation à 1610 cm^{-1} .
Pics à 1690 et 1730 cm^{-1} : correspondant à COOCH_3
existant et $\text{C}=\text{O}$ formé.

Test à la 2-4-dinitro-phénylhydrazine :

Quelques mg de produit sont dissous dans 1 ml d'acide chlorhydrique dilué. A cette solution est ajoutée une quantité égale de dinitro-phénylhydrazine en solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Après un court chauffage sur bain-marie, apparaît un précipité jaune.

Réduction par LiAlH_4 de l'aldéhyde ester (V) = diol (VI) :

100 mg de vincamajine aldéhyde ester (V) sont mis en solution dans 125 ml d'éther anhydre. Dans l'allonge du soxhlet, on introduit 300 mg de LiAlH_4 . Après cinq heures d'ébullition à reflux, l'excès de réactif est détruit par de l'éther humide puis du méthanol. Le milieu réactionnel est acidifié par de l'acide chlorhydrique dilué. L'alumine formée est complexée par addition de sel de seignette puis on alcalinise par de la soude. La base est extraite par de l'éther qui, évaporé, donne 90 mg de produit brut. Ce produit, dissous dans 5 ml d'acétone, après addition de quelques gouttes d'hexane, donne des cristaux. F : 294° (bloc de Maquenne).

Un échantillon est recristallisé pour analyse.

F : 289°

$[\alpha]_D = -25^\circ$ (éthanol)

-29° (méthanol)

Analyse pour $C_{21}H_{20}O_2N_2$:

calculé %	...	C 74,52	H 7,74	O 9,46	N 8,28
trouvé %	...	74,50	7,8	9,10	8,30

Spectre U. V. : solvant = éthanol λ max. : 230 ; log. ϵ : 4,51
285 3,84

(calculés pour P. M. : 338)

Spectre I. R. : Absence totale de pics à 1 610 cm^{-1} (insaturation)
vers 1 700 cm^{-1} (fonction oxy-
génée)

Apparition d'une forte bande vers 3 300 cm^{-1} (OH).

Acétylation du diol (VI) = O-O-diacétyl diol (VII) :

90 mg du diol (VI) sont mis en solution dans 3 ml de pyridine anhydre auxquels on ajoute 1 ml d'anhydride acétique. Après une nuit, la solution pyridinée est noyée par un mélange eau-glace. Par addition de soude, le milieu est alcalinisé puis extrait par de l'éther.

La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, on obtient un résidu de 90 mg qui, recristallisé plusieurs fois dans l'éther, donne un produit pour analyse.

F : 183°

$[\alpha]_D$: 0° $\pm$ 2 (éthanol)

— 51° $\pm$ 1 (chloroforme)

Analyse pour $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: calculé % : C 71,06 H 7,16
trouvé % : 70,99 7,18

Spectre I. R. : Disparition de la bande à 3 390 cm^{-1} (OH)
Apparition d'une forte bande à 1 720 cm^{-1} } O-acétate
et 1 230 cm^{-1} }

Action du borohydrure de potassium sur l'aldéhyde ester (V) = alcool ester (VIII), voachalotine.

140 mg de vincamajine aldéhyde ester (V) sont mis en solution dans 10 ml de méthanol anhydre. On y ajoute progressivement 800 mg de BH_3Na et on laisse sous agitation magnétique, pendant une heure et demie. Après quoi, la solution est noyée à l'eau et le méthanol est évaporé. Les complexes formés au cours de la réaction sont détruits par addition de ClH . Le milieu réactionnel est alcalinisé par NH_4OH et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on recueille un produit brut pesant 130 mg qui, cristallisé deux fois dans l'éther, donne un produit pour analyse.

F : 218°

$[\alpha]_D$: — 1° (chloroforme)

Analyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2$:

calculé %		C 72,10	H 7,15	O 13,10
trouvé %		72,34	7,21	13,09

Spectre I. R. : Disparition du pic à 1 690 cm^{-1} (C = O).

Apparition d'une bande à 3 390 cm^{-1} (OH).

Acétylation de l'alcool ester (VIII) : mono-O-acétyl alcool ester (IX) : acétyl-voachalotine :

40 mg de produit séché sous vide sont mis en solution dans 3 ml de pyridine anhydre auxquels est additionné 1 ml d'anhydride acétique. Après une nuit de contact en flacon bouché, la solution pyridinée est noyée dans un mélange eau-glace. Le milieu est alcalinisé par addition de soude puis extrait à l'éther. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est cristallisé deux fois dans l'éther (11 mg).

F : 179°

$[\alpha]_D$: — 34° (chloroforme)

Analyse pour $C_{21}H_{25}O_4N_2$:	calculé % :	C 10,56	H 6,91
	trouvé % :	70,84	6,91

Spectre I. R. : Apparition d'un large pic à 1 240 cm^{-1} (O-acétate) et élargissement de la bande préexistante à 1 730 cm^{-1} .

Action du tertiobutylate de potassium sur l'alcool ester (VIII) : ester X :

L'opération est conduite sur 180 mg d'alcool-ester (VIII) préalablement séchés sous vide, dissous dans 50 ml de benzène anhydre. Afin d'éliminer toute trace d'humidité, quelques ml de benzène sont alors distillés. Cette solution benzénique est ensuite soumise à l'action de 100 mg de tertio butylate de potassium récemment sublimé ; le tout est maintenu à ébullition à reflux sous atmosphère d'azote sec, pendant une heure.

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et 100 ml environ d'eau et de glace sont ajoutés. L'extraction est opérée par deux fois 50 ml de benzène qui, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium puis évaporé laisse un résidu de 135 mg.

Le dérivé obtenu, purifié par passage sur alumine neutre, cristallise dans l'éther.

F : 206° (déc.)

$[\alpha]_D$: — 20° (éthanol)

+ 22° $\pm$ 2 (chloroforme)

Analyse pour	: calculé % :	C 74,97	H 7,19
	trouvé % :	74,90	7,47

Spectre I. R. : Disparition du pic à 1 730 cm^{-1} .

Présence du pic carbométhoxyle revenu à sa place normale : 1 710 cm^{-1} .

Action du tertiobutylate de potassium sur l'aldéhyde-ester (V) : ester (X) :

230 mg de vincamajine aldéhyde-ester (V) sont dissous dans 60 ml de benzène anhydre. Après addition de tertiobutylate de potassium, nouvellement sublimé, la solution benzénique est chauffée à reflux durant une heure sous courant d'azote sec.

La solution, refroidie, est versée dans un mélange eau-glace et extraite plusieurs fois par du benzène. Après distillation du solvant,

on recueille 180 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur alumine.

Par élution au benzène, on obtient un produit blanc. F 170° (bloc de Maquenne) qui, recristallisé deux fois dans l'éther, donne 25 mg de produit pour analyse.

F : 207° (décomposition).

Les constantes physiques de ce produit sont identiques à celles de l'ester X, obtenu précédemment. Le point de fusion du mélange et la superposition rigoureuse des spectres infrarouges ont permis de conclure à l'identité.

Iodométhylate de l'ester (X) :

40 mg d'ester (X) sont mis en solution dans 3-4 ml d'acétone. Quelques gouttes d'iodure méthyl sont ajoutées à la solution acétonique puis, lentement, quelques gouttes d'éther. Après un séjour à la température de 0°, on observe la formation de cristaux (29 mg).

F : 270°

Analyse pour $C_{22}H_{27}ON_2I$:

calculé %		C 55,23	H 5,65	I 25,52
trouvé %		54,87	6,48	25,52
		55,15	6,38	25,85

Réduction de l'ester (X) par $LiAlH_4$ = alcool (XI) :

La solution de 230 mg de l'ester (X) dans 200 ml d'éther anhydre est soumise à l'action d'un excès d'hydruure d'aluminium lithium. Après quatre heures d'ébullition à reflux, l'excès de réactif est détruit par de l'éther humide, du méthanol, puis quelques gouttes d'eau. Le milieu réactionnel est acidifié par de l'acide chlorhydrique dilué. L'alumine qui est complexée par addition de sel de seignette. Après addition de soude jusqu'à pH alcalin, la base est extraite par de l'éther ; l'évaporation du solvant jusqu'à siccité laisse un résidu de 210 mg. Ce résidu, recristallisé deux fois dans l'éther, après séjour en glacière, donne des cristaux blancs.

F : 196°

$[\alpha]_D$: + 20° (méthanol)

+ 23° (éthanol)

Analyse pour $C_{20}H_{21}ON_2$:	calculé % :	C 77,88	H 7,84
	trouvé % :	78,34	7,80

Spectre I. R. (en suspension dans le nujol) : Apparition d'un pic à 3 380 cm^{-1} (OH). Disparition du pic à 1 710 cm^{-1} (carbométhoxy).

Acétylation de l'alcool (XI) : O-acétyl-alcool (XII) :

L'alcool est mis en solution dans 1 ml de pyridine anhydre auxquels on ajoute 1 ml d'anhydride acétique. Après une nuit de contact en flacon émeri, on noie la solution pyridinée dans un mélange eau-glace. Le milieu est alcalinisé par addition de soude puis la base est extraite par de l'éther. Le solvant étant évaporé, on

obtient un résidu, qui recristallisé deux fois dans l'éther, donne un produit pour analyse.

F : 172°

$[\alpha]_D$: + 8° (chloroforme)

Analyse pour $C_{22}H_{26}O_2N_2$: calculé % :	C 75,40	H 7,42
	trouvé % :	75,55 7,48

Spectre I. R. (en suspension dans le nujol) : Apparition d'un pic important à 1 730 cm^{-1} et d'un autre pic à 1 235 cm^{-1} (O-acétate).

Identification à un dérivé de la Sarpagine :

Le mélange de ce produit avec le N_a -méthyl-O-acétyl-déoxysarpagine ne présente pas de dépression du point de fusion respectif des dérivés. De plus, les spectres I. R. des deux produits sont rigoureusement superposables.

Nous tenons à remercier ici le Docteur W. I. TAYLOR qui a bien voulu faire cette identification.

REMARQUE.

Hydrogénation catalytique de l'aldéhyde ester V :

183 mg d'aldéhyde ester V sont mis en solution dans 10 ml d'acide acétique. Cette solution est ajoutée à 150 mg de platine Adams en suspension dans l'acide acétique et saturé d'hydrogène. Le tout est laissé en atmosphère d'hydrogène, sous agitation magnétique, pendant 80 minutes. La solution acétique est filtrée sur kieselguhr, alcalinisée dans l'ammoniaque en présence de glace, puis extraite par l'éther. L'évaporation de la solution éthérée laisse un résidu pesant 100 mg. Ce produit est chromatographié sur colonne d'alumine ; par élution au mélange benzène-éther, on isole un produit cristallisant dans l'éther.

$[\alpha]_D = -44^\circ \pm 2$ (éthanol ; C = 0,54).

Spectre U. V : type indolinique = λ max. 250 m μ .
290 m μ .

Spectre I. R. : apparition d'un pic à 1 620 cm^{-1} ; disparition de la bande « aldéhyde ».

Ce produit très proche de la dihydrovincamajine (α)_D = $-47^\circ \pm 2$ éthanol par ses spectres U. V. et I. R. n'est pas rigoureusement identique du fait de l'hydrogénation non stéréospécifique de la liaison 19-20.

Réduction de l'aldéhyde ester V par BH_3K :

190 mg d'aldéhyde ester V sont dissous dans 15 ml d'acide acétique. Un grand excès de borohydrure de potassium est ajouté par petites quantités. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant deux heures. La solution est alcalinisée par Na OH puis extraite à l'éther. La solution éthérée, lavée, séchée, est distillée jusqu'à siccité : 150 mg. Le produit obtenu se révèle, par

son spectre I. R. et par son spectre de masse, être un mélange de plusieurs dérivés. Toutefois, son spectre U. V. est de type indolinique.

Réduction de l'aldéhyde ester V par le zinc et l'acide sulfurique : vincamajine I.

100 mg d'aldéhyde ester V sont dissous, à température inférieure à 50°, dans 10 ml d'acide sulfurique N/2. Cette solution est mise au contact de 5 g de limaille de zinc, préalablement amalgamée au moyen de HgCl_2 . L'addition de quelques cristaux de CuSO_4 favorise le dégagement d'hydrogène. La réaction est poursuivie, sous agitation magnétique, pendant 24 heures. Après filtration sur kieselguhr, le zinc est soigneusement lavé à l'eau puis par 5 ml de méthanol.

La solution est alcalinisée par l'ammoniaque en présence de glace puis extraite à l'éther. Après évaporation, on obtient 80 mg d'un résidu qui est chromatographié sur colonne d'alumine. Par élution au benzène-éther 15 %, on isole 60 mg d'un produit cristallisant dans l'éther en fines aiguilles blanches.

$F = 224^\circ$

$(\alpha)_D = -52^\circ \pm 2$ (éthanol, $c = 0,77$)

Spectre U. V. : type indolinique : λ max. 250 m μ
295 m μ

Spectre I. R. : rigoureusement superposable à celui de la vincamajine.

Les constantes physiques de ce produit (point de fusion du mélange inchangé et superposition des spectres U. V. et I. R.) permet de conclure à l'identité de ces produits.

III. — Stéréochimie de la vincamédine et de la vincamajine

Oxydation chromique de la vincamédine (II) : indolénine (XIII) et hydroxy-2-vincamédine (XIV) :

Le complexe chrome-pyridine est préparé selon la méthode de TAYLOR et collaborateurs. 4 g d'anhydride chromique sont mis en suspension par petites quantités dans 60 ml de pyridine anhydre. Le tout est maintenu à température de 0° sous agitation magnétique.

A la bouillie du complexe formé, est ajoutée une solution de 3,500 g de vincamédine dans 40 ml de pyridine anhydre.

Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique, à température ambiante pendant 16 heures.

La solution pyridinique est ensuite diluée avec 180 ml de chlorure de méthylène.

Après passage de la solution sur alumine alcaline et évaporation

à sec, le résidu pesant 2,800 g est chromatographié sur alumine neutre. Par élution avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol (200 — 1), une première fraction d'un poids de 250 mg est isolée. Les trois fractions suivantes éluées par chlorure de méthylène-méthanol (200 — 2) sont rassemblées et évaporées jusqu'à siccité.

Fraction 1 : indolénine (XIII).

Le résidu est repris par 2 cc de chlorure de méthylène. Après addition d'éther et séjour à 0°, le produit cristallise.

F = 204° (micro Koffler)

$[\alpha]_D = + 8^\circ \pm 2$ (chloroforme ; c = 0,533)

Analyse pour $C_{22}H_{24}O_4N_2$:	calculé % :	C 70,39	H 6,16
	trouvé % :	70,71	6,05

Spectre I. R. : bandes à 1 750 et 1 730 cm^{-1} : C = O ester
1 610 cm^{-1} : C = N

Spectre U. V. : milieu : éthanol

type indolénine : λ max. : 220 $\text{m}\mu$; log. ϵ 4,18
255 $\text{m}\mu$; log. ϵ 3,89

Fractions 4 à 6 : hydroxy-2-vincamédine XIV.

Le résidu est cristallisé dans l'éther.

Analyse pour $C_{21}H_{23}O_3N_2$:	calculé % :	C 67,90	H 6,65
	trouvé % :	68,73	6,79

Spectre I. R. : apparition d'un pic vers 3 350 cm^{-1}

Spectre U. V. — milieu : éthanol

: λ max. : 245 ; log. ϵ : 4,22
295 ; log. ϵ : 3,95

— milieu éthanol-HCl 5 M

: λ max. : 245 ; log. ϵ : 4,03
315 ; log. ϵ : 4,02

Hydrogénation catalytique de la vincamédine (II) : dihydro-vincamédine :

Poids de produit	42,7 mg
Solvant (acide acétique)	10 ml
Poids de catalyseur (Platine Adams)	18 mg
Volume d'hydrogène théoriquement absorbé pour une double liaison hydrogénable	2,35 ml
Volume d'hydrogène absorbé en 2 heures	1,70 ml

La solution acétique privée de catalyseur est alcalinisée par une solution diluée au 1/5 de lessive de soude, en présence de glace.

La dihydrovincamédine est extraite par deux fois 20 ml d'éther. La solution organique, séchée, est distillée jusqu'à siccité.

Le résidu (35 mg) est cristallisé dans l'éther.

F : 197°

$[\alpha]_D = - 81^\circ 5$ (éthanol ; c = 0,67)

Analyse pour $C_{21}H_{25}O_4N_2$:	calculé % :	C 70,22	H 7,37
	trouvé % :	70,29	6,85

Spectre I. R. : apparition d'une bande dans la région de $3\,325\text{ cm}^{-1}$;
absence totale de pics dans la région de $1\,700\text{ cm}^{-1}$.

Action du diméthoxypropane sur le vincamajinol (IV) : dérivé « acétono » du diol (XVI) :

25 mg du diol issu de la vincamédine sont mis en contact pendant trois heures, avec 25 ml de diméthoxypropane en présence de trois gouttes d'acide chlorhydrique en solution méthanolique. La solution est évaporée jusqu'à siccité, à température peu élevée et sous vide, puis la base est régénérée par alcalinisation à l'ammoniaque et extraite par l'éther. Après évaporation de la solution organique, un résidu de 24 mg est recueilli mais ce produit n'a pu être cristallisé.

Spectre I. R. : disparition du pic à $3\,325\text{ cm}^{-1}$ (OH).

Spectre de masse : pic moléculaire à 378.

Spectre de R. M. N.

IV. — Stéréochimie de l'akuammidine, de la polynéuridine et de la macusine A.

Hydrolyse alcaline de l'indolénine (XIII) : ester (XX), desformo-akuammidine :

180 mg d'indolénine sont dissous dans 15 ml de KOH méthanolique N/10. La solution ainsi obtenue est maintenue à ébullition sous reflux pendant une heure et demie. Le milieu réactionnel, refroidi, est noyé à l'eau. Après acidification par de l'acide chlorhydrique et distillation du méthanol sous vide, l'alcaloïde est précipité à l'état de base par addition d'ammoniaque et extrait par de l'éther (160 mg).

Le produit est purifié par chromatographie sur alumine. Les fractions éthérées, évaporées, laissent un résidu pesant 120 mg. Après deux cristallisations successives dans l'éther, 85 mg de cristaux sont essorés.

F : 231°

$[\alpha]_D = +21^{\circ}$ (c = 0,60 chloroforme)

Analyse pour $C_{20}H_{22}O_2N_2$:	calculé % :	C 74,51	H 6,88
	trouvé % :	74,22	6,93

Spectre U. V. : milieu = éthanol
type indolique

Spectre I. R. : pics à $3\,240\text{ cm}^{-1}$ N-H
 $1\,720\text{ cm}^{-1}$ ester
disparition du pic dihydroindole à $1\,620\text{ cm}^{-1}$.

Le spectre I. R. est identique au spectre de l'ester issu de l'akuammidine par rétroaldolisation = desformoakuammidine.

Hydrolyse acide de l'indolénine (XIII) : ester (XX) :

115 mg de l'indolénine mis en solution dans 10 ml de méthanol anhydre sont chauffés à reflux pendant trois heures sous courant

d'acide chlorhydrique gazeux sec. Après reprise par l'eau et évaporation du méthanol, un précipité de chlorhydrate se forme. Après alcalinisation par la soude, la base est extraite par de l'éther. Le résidu pèse 80 mg.

Deux cristallisations dans l'éther conduisent à un produit présentant toutes les constantes du produit obtenu par hydrolyse alcaline : la « desformoakuammidine ».

Réduction de l'indolénine (XIII) par le borohydrure de potassium : alcool ester (XXIII), polyneuridine :

Une solution de 150 mg de l'indolénine dans 5 ml de méthanol anhydre est rendue alcaline par addition de 4 gouttes de lessive de soude. Sous agitation magnétique, 200 mg de KBH_4 sont immédiatement ajoutés par petites quantités.

Après une heure et demie de contact, à température ordinaire, le mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau distillée rendue acide par addition d'acide chlorhydrique. Le méthanol est chassé par évaporation sous vide. La solution aqueuse est ensuite alcalinisée par de l'ammoniaque : la base précipitée est extraite par de l'éther. Le résidu pèse 60 mg ; après deux cristallisations successives dans l'éther il fournit 20 mg de cristaux.

F : 240°

$[\alpha]_D$: $0 \pm 2^\circ$ (chloroforme ; c = 0,256)

: -69° (pyridine ; c = 0,336)

Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2$: calculé % : C 71,51 H 6,86
trouvé % : 71,53 7,00

Spectre U. V. : milieu = éthanol

type indolique : λ max. 227 m μ ; log. ϵ 4,38
280 3,79

Spectre I. R. : bandes à 1 710 cm^{-1} ester non conjugué

3 090 cm^{-1} OH associé

3 200 cm^{-1} N-H.

Les constantes physiques de ce produit sont identiques à celles d'un échantillon de polyneuridine que nous devons à l'obligeance du Professeur DJERASSI.

F	mélange		polyneuridine
	240°	240°	241°
$[\alpha]_D$	Pyridine : -69° chloroforme : $0 \pm 2^\circ$		73° 1°
I.R.	fig. n° 11		

Acétylation de l'alcool ester indolique (XXIII) : O-acétyl alcool ester (XXIV), acétyl polyneuridine :

25 mg d'alcool ester (XXIII) sont dissous dans 1 ml de pyridine anhydre et 2 ml d'anhydride acétique. La solution est abandonnée à température ordinaire pendant douze heures puis noyée à l'eau. Après régénération de la base par alcalinisation à la soude, l'extraction se fait par l'éther. Le résidu pesant 25 mg est recristallisé dans l'éther.

F : 278°

$[\alpha]_D$: — 102° (pyridine ; c = 0,69)

 : — 32° (chloroforme ; c = 0,45)

Analyse pour $C_{23}H_{29}O_4N_2$:	calculé % :	C 70,03	H 6,64
	trouvé % :	69,73	6,66

Spectre I. R. : Pics vers 1 700 cm^{-1} ester
 1 730 cm^{-1} O-acétate
 1 245 cm^{-1} O-acétate.

Disparition de la bande OH à 3 090 cm^{-1} .

Ce dérivé a été identifié à l'O-acétyl polyneuridine.

Action du tertiobutylate de potassium sur l'alcool ester (XXIII) : ester (XX) desformoakuammidine :

Une solution de 95 mg dans 100 ml de benzène anhydre est soumise à une ébullition à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant deux heures, après addition de 100 mg de tertiobutylate de potassium nouvellement sublimé.

Le milieu réactionnel, refroidi, est noyé à l'eau, à température voisine de 0°.

La phase benzénique est décantée, lavée à l'eau et distillée sous vide jusqu'à siccité. Le résidu de 60 mg est cristallisé dans l'éther.

F : 230°.

Le spectre I. R. de ce dérivé est identique à celui de la desformoakuammidine.

Réduction de l'« alcool ester (XXIII) » par LiAlH_4 : diol (XXV), akuammidinol, polyneuridinol.

A une solution de 160 mg de XXIII dans 15 ml de tétrahydrofur anhydre, on ajoute 150 mg de LiAlH_4 . Le tout est soumis à une ébullition à reflux sur bain-marie bouillant pendant trois heures. L'excès de LiAlH_4 est détruit par de l'éther humide et quelques millilitres de méthanol. L'alumine formée est complexée, en milieu acide, par addition de sel de seignette. Après alcalinisation à l'ammoniaque, la base est extraite par de l'éther (120 mg).

F : 258°

$[\alpha]_D$: 7,5° (méthanol ; c = 0,27)

Spectre I. R. : disparition des pics O-acétate vers $1\,710\text{ cm}^{-1}$
apparition d'une large bande entre $3\,200\text{ cm}^{-1}$ et $3\,300\text{ cm}^{-1}$.

La comparaison des constantes physiques de ce diol avec celles du diol issu de l'akuammidine et de la polyneuridine confirme l'identité de ces trois produits.

Vincadifformine

Action du zinc et de l'acide sulfurique sur la vincadifformine II : dihydro 2-3 vincadifformine (II).

120 mg de vincadifformine sont dissous dans 50 ml d'acide sulfurique à 6 N. La solution acide est additionnée de 2 g de zinc en grenouilles et de quelques milligrammes de sulfate de cuivre pulvérisé. Le dégagement d'hydrogène est maintenu à peu près constant par addition, de temps en temps, de quelques gouttes d'acide sulfurique pur.

Après 24 heures de contact, la solution est filtrée sur schott. Un excès de tartrate de Na et K est dissous dans le filtrat. Après alcalinisation par de la lessive de soude, le filtrat est épuisé à l'éther. La solution étherée, lavée, séchée, est évaporée à sec : le résidu pèse 65 mg.

Par sublimation du résidu, obtenu à température de 150 à 165° , on recueille une huile incolore.

Ce produit ne cristallise dans aucun solvant.

Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = 0^{\circ}$.

Spectre I. R. : Disparition de la bande à $1\,600\text{ cm}^{-1}$.

La bande correspondant au groupement COOCH_3 est à sa place normale : $1\,665\text{ cm}^{-1}$.

Spectre U. V. : Milieu = éthanol.

Type dihydroindole : $\lambda_{\text{max.}} = 245\text{ m}\mu$
 $295\text{ m}\mu$.

Action de LiAlH_4 sur la vincadifformine (I) : vincadifforminol (III) :

L'opération est conduite sur 180 mg de vincadifformine I dissous dans 100 ml d'éther anhydre. L'obtention extemporanée d'une solution d'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther est réalisée au moyen d'un appareil de type Soxhlet. Le milieu réactionnel est maintenu à l'ébullition sur bain-marie pendant trois heures. L'excès d'hydrure est détruit par la technique habituelle et l'extraction est menée selon le mode usuel (voir p. 102). La solution organique extractive est évaporée jusqu'à siccité : 125 mg.

Le produit est ensuite repris par 5 ml de benzène et chromatographié sur colonne d'alumine : les fractions éluées par l'éther sont rassemblées et sublimées entre 130 et 150°. Une huile incolore est recueillie. Ce produit huileux est purifié par chromatographie préparative, en couche mince, sur plaque. Le couple de solvants (MeOH . C₆H₆) permet de séparer, à côté du produit principal, des traces d'un dérivé moins polaire. Produit principal III.

Spectre U. V. : de type indolinique.

Spectre I. R. : disparition des pics dans la région des « carbonyles » ; apparition d'une bande dans la région des hydrogènes mobiles.

Spectre de masse : le produit secondaire est isolé en quantité très faible : pic M⁺ à m/e = 294 (C₂₀H₂₃N₂).

Son spectre I. R. ne possède plus de pics « carbonyles ».

Il s'agirait, vraisemblablement du dérivé désoxygéné (e).

Hydrolyse chlorhydrique de la vincadifformine (I) : descarbométhoxy-vincadifformine (IV) :

180 mg de vincadifformine sont dissous dans 2 ml d'acide chlorhydrique 3 N ; cette solution est introduite dans un tube qui est scellé après y avoir fait le vide.

Le tube est placé dans un bain de chlorure de calcium et chauffé à 110° pendant deux heures.

Après refroidissement, la solution est évaporée à sec : le chlorhydrate obtenu ne cristallise pas.

Le résidu précédent est repris par une solution ammoniacale aqueuse puis extrait par de l'éther. La solution étherée lavée à l'eau, séchée sur chlorure de sodium est évaporée à sec : il reste un résidu pesant 110 mg.

Ce dérivé ne cristallise pas.

Par sublimation du produit obtenu, à la température de 135-150°, on recueille une huile incolore.

Pouvoir rotatoire : (α)_D = 0°.

Spectre I. R. : disparition de la bande carbonyle.

Spectre U. V. : milieu = éthanol

type indolénine : λ max. 230 m μ .

260 m μ .

Spectre de masse : Pic M⁺ à m/e 280 (C₁₉H₂₁N₂)

Réduction de la descarbométhoxy-vincadifformine (IV) par BH₄K en milieu neutre : dérivé indolinique (V) :

50 mg de BH₄K sont ajoutés à une solution de 40 mg de descarbométhoxy-vincadifformine dans 5 ml de méthanol ; le tout, placé sur agitateur magnétique, est maintenu à température ambiante pendant une heure.

Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 15 ml d'eau ; le méthanol est chassé par distillation sous vide. Après acidification par l'acide chlorhydrique, puis alcalinisation par de l'ammoniaque, il se forme un trouble qui est extrait par de l'éther. La solution étherée, lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium, est évaporée à sec. Le résidu obtenu ne cristallise dans aucun solvant.

Après filtration sur alumine, la solution étherée du produit est sublimée à température de 110 à 120°.

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D = 0''$.

Spectre I. R. : présence d'un pic à 1 620 cm^{-1} .

Spectre U. V. : milieu = éthanol

concentration = $8 \cdot 10^{-3}$ g/l.

type dihydroindole : λ max. 244 $\text{m}\mu$; $\log. \epsilon$ 4,25
295 $\text{m}\mu$; $\log. \epsilon$ 3,51.

Réduction de la descarbométhoxy-vincadiformine(IV) par BH₃K en milieu alcalin : dérivé indolique (VI) = d-l quebrachamine :

345 mg de descarbométhoxy-vincadiformine brute sont dissous dans 5 ml de méthanol rendu alcalin par addition de quelques gouttes de lessive de soude. Un excès de BH₃K est ajouté à la solution précédente par petites quantités ; le tout est placé sous agitation magnétique pendant 1,30 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé magnétique pendant 1 h. 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 30 ml d'eau distillée, le méthanol est chassé par distillation sous vide. Après acidification par l'acide chlorhydrique puis alcalinisation par de l'ammoniaque, il se forme un précipité laiteux qui est extrait par de l'éther. La solution étherée, lavée à l'eau, distillée puis séchée sur chlorure de sodium, est évaporée à sec.

Le résidu obtenu, pesant 300 mg, n'a pu être cristallisé dans aucun solvant.

Purification par chromatographie sur 30 fois le poids d'alumine : les fractions benzéniques sont évaporées puis reprises par quelques gouttes de benzène ; par addition de 1 ml d'éther de pétrole, il se forme des aiguilles blanches. $F = 120^\circ$.

Ces cristaux, sublimés à température allant de 130 à 145°, donnent une huile incolore.

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D = 0''$; acétone ($c = 0,93$).

Spectre I. R. : identique au spectre I. R. de la d-l québrachamine.

Spectre U. V. : milieu = éthanol

type indolique : λ max. 230 $\text{m}\mu$
285 $\text{m}\mu$.

Spectre de masse : identique à celui de la québrachamine.

CONCLUSION

Le présent travail se rapporte à l'étude de structure des alcaloïdes du *Vinca difformis* Pourr.

Du point de vue morphologique, le *Vinca difformis*, très voisin du *Vinca major*, est considéré comme une variété de ce dernier.

Du point de vue composition chimique, on note des différences remarquables entre ces deux variétés.

Au cours de ces travaux, les structures de la vincamajine et la vincamédine ont pu être établies : possédant un squelette de type ajmaline, ces alcaloïdes se singularisent par la présence d'une chaîne éthylidène et d'un groupement carbométhoxyle en position 16.

Une méthode d'oxydation originale de la vincamajine a permis d'établir une corrélation avec la sarpagine et de déterminer la structure de la voachalotine.

De plus, par une oxydation de même type, de la vincamédine, des corrélations fructueuses ont été établies avec un groupe important d'alcaloïdes indoliques pentacycliques, et ont permis d'en préciser la stéréochimie : l'akuammidine, la polyneuridine, la voachalotine, la macusine A.

Par ailleurs, au cours de ce travail, la structure d'un nouvel alcaloïde : la vincadifformine, s'est trouvée déterminée par l'utilisation de procédés physiques modernes alliés à des méthodes chimiques.

Cet alcaloïde racémique s'apparente, par son chromophore, à l'akuammicine, et par son squelette, à l'aspidospermine : Il s'agit d'un type nouveau d'alcaloïdes.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
PARTIE THÉORIQUE.	
<i>Historique</i>	14
<i>Généralités botaniques</i>	15
<i>Isolement des alcaloïdes.</i>	
Travaux antérieurs	19
Travaux personnels	19
<i>Vincamajine-Vincamédine.</i>	
Travaux antérieurs	25
Travaux personnels	27
Squelette de la vincamajine	32
Structure de la vincamajine et de la vincamédine ..	39
Stéréochimie de la vincamajine et de la vincamé- dine	47
Stéréochimie de l'akuammidine, de la polynéuridine, de la voachalotine et de la macusine A	51
Etude des spectres de masse	57
— dérivés indoliques pentacycliques	61
— dérivés indoliniques hexacycliques	67
Conclusion	69
Appendice	73
<i>Vincadifformine</i>	79
PARTIE EXPÉRIMENTALE.	
<i>Partie extractive</i>	94
<i>Etude chimique</i>	98
CONCLUSION	113
BIBLIOGRAPHIE	115

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTONACCIO (L. D.), NUNO (A.), PEREIRA, GILBERT (B.), VORBRUEGEN (H.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DURHAM (Lois J.) et DJERASSI (C.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 2161.
2. ARNOLD (W.), VON PHILIPSBORN (W.), SCHMID (H.), KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 705.
3. BATTERSBY (A. R.), BINKS (R.), HODSON (H. F.), YEOWELL (D. A.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 1848.
4. BATTERSBY (A. R.) et YEOWELL (D. A.). — *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 17.
5. BERNAUER (K.), SCHMID (H.) et KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 673.
6. BIEMANN (K.). — Mass spectrometry. Organic chemical applications. Mac. Graw. Hill., 1962.
7. BIEMANN (K.). — *Tetr. Lett.*, 1960, **15**, 9.
8. BIEMANN (K.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 4801.
9. BIEMANN (K.) et SPITELLER (G.). — *Tetr. Lett.*, 1961, **9**, 299.
10. BIEMANN (K.), FRIEDMANN-SPITELLER et SPITELLER (G.). — *Tetr. Lett.*, 1961, **14**, 485.
11. BIEMANN (K.), BURLINGAME (A. L.) et STAUFFACHER (D.). — *Tetr. Lett.*, 1962, **12**, 527.
12. BARTLETT (M. F.), SKLAR (R.), TAYLOR (W. I.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3790.
13. BARTLETT (M. F.), SCHLITTLER (E.), SKLAR (R.), TAYLOR (W. I.), AMAI (R. L. S.), WENKERT (E.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3792.
14. BARTLETT (M. F.), SKLAR (R.), TAYLOR (W. I.), SCHLITTLER (E.), AMAI (R. L. S.), BEAK (P.), BRINGI (N. V.) et WENKERT (E.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 622.
15. CHATTERJEE (A.), BOSE (S.). — *Sci. and cult.*, 1955, **20**, 606.
16. CHATTERJEE (A.), GHOSAL (C. R.), ADITYACHAUDHURY (N.) et GHOSAL (S.). — *Chem. and Ind.*, 1961, 1034.
17. CONROY (H.), BERNASCONI (R.), BROOK (P. R.), IKAN (R.), KURTZ (R.), ROBINSON (K. W.). — *Tetr. Lett.*, 1959, **11**, 4.
18. DEFAY (N.), KASIN (M.), PECHER (J.) et MARTIN (R. H.). — *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1961, **70**, 475.
19. DJERASSI (C.) et FISHMAN (J.). — *Chem. and Ind.*, 1955, 627.
20. DJERASSI (C.), GORMAN (M.), PAKRASHI (S. C.), WOODWARD (R. B.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 1259.
21. DJERASSI (C.), GILBERT (B.), SCHOOLERY (J. N.), JOHNSON (L. F.) et BIEMANN (K.). — *Experientia*, 1961, **17**, 162.
22. DJERASSI (C.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), GOSSET (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.). — *Tetr. Lett.*, 1962, 235.
23. DON (G.). — System of gardening and botany (4^e éd., Londres). Londres, 1838, IV, 95.

24. EDWARDS (P. N.) et SMITH (G. F.). — *Proc. Chem. Soc.*, 1960, 215.
25. ENDLICHER (S. L.). — *Genera plantarum secundum ordines naturales disposita*. Vindobonae, 1850-582.
26. GABBAI (Y.). — Thèse de Doctorat Université (Pharmacie), Paris, 1958.
27. GOODWIN (S.) et HORNING (E. C.). — *Chem. and Ind.*, 1956, 846.
28. GORMAN (M.), NEUSS (N.), DIERASSI (C.), KUTNEY (J. P.), SCHEUER (P. J.). — *Tetrahedron*, 1957, **1**, 328.
29. GORMAN (M.), BURLINGAME (A. L.) et BIEMANN (K.). — *Tetr. Lett.*, sous presse.
30. GOSSET (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 1033.
31. GOSSET (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.). — *Ann. Pharm. Fr.*, 1962, **20**, 448.
32. GOUTAREL (R.), MONSEUR (X.) et LE MEN (J.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1961, **253**, 485.
33. HAACK (E.), POPELAK (A.) et SPINGLER (H.). — *Naturwiss.*, 1955, **42**, 627.
34. HENRY (T. A.). — *J. Chem. Soc.*, 1932, 2759.
35. HENRY (T. A.) et SHARP (T. M.). — *J. Chem. Soc.*, 1950, **130**, 1927.
36. HOFMANN (H.) et FREY (A. J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1866.
37. JACKMAN (L. M.). — Application of nuclear magnetic resonance. Spectrometry in organic chemistry. Pergamon press., 1962, 55.
38. JANOT (M.-M.) et LE MEN (J.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1954, **238**, 2550.
39. JANOT (M.-M.), POURRAT (H.) et LE MEN (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1954, 705.
40. JANOT (M.-M.) et LE MEN (J.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 909.
et JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), AGHORAMURTHY (K.), ROBINSON (R.). — *Experientia*, 1955, **11**, 343.
41. JANOT (M.-M.) et LE MEN (J.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 767.
42. JANOT (M.-M.) et LE MEN (J.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1955, **13**, 325.
43. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.) et HAMMOUDA (Y.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1956, **243**, 85.
44. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.) et FAN (C.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1957, **15**, 513.
45. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.) et FAN (C.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 2375.
46. JANOT (M.-M.), LE MEN (J.), GOSSET (J.) et LÉVY (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 1079.
47. JANOT (M.-M.). — Conférence-Congrès des Substances naturelles. Prague, 1962.
48. JOULE (J. A.) et SMITH (G. F.). — *Proc. Chem. Soc.*, 1959, 322.
49. KIANGAND (A. K.) et WAN (A. S. C.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 1394.
50. LÉVY (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 979.
51. LÉVY (J.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1961, **253**, 131.
52. LINNE (C. von). — *Systema Nature*, 1735.
53. MATHIEU et ALLAIS. — *Cahiers de Synthèses organiques* (Masson, 1959), vol. V ; 203, 244, 256 (et références citées).
54. NAIR (C. P. N.) et PILLAY (P. P.). — *Tetrahedron*, 1959, **6**, 89.
55. OCHIAI (E.) et ISHIKAWA (M.). — *Pharm. Bull. (Japan)*, 1958, **6**, 208.

56. PAKRASHI (S. C.), DJERASSI (C.), WASICKY (R.) et NEUSS (N.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6687.
57. PAMMEL (L. H.). — 1911, *Poisonous plants of the world*. The Torch Press Cedar Rapids, Iowa, 807.
58. PARIS (R.) et MOYSE (H.). — Les Pervenches indigènes et exotiques. I. Etude botanique. *J. Agr. trop. bot. appli.*, 1957, **4**, 481.
59. PECHER (J.), DEFAY (N.), GAUTHIER (M.), PEETERS (J.), MARTIN (R. H.) et VANDERMEERS (A.). — *Chem. and Ind.*, 1960, 1481.
60. PECHER (J.), GAUTHIER (M.) et PEETERS (J.). — *Ind. Chim. Belg.*, 1961, 26.
61. PHAIL MC (A. J.), MONTEATH ROBERTSON (J.), SIM (G. A.), BATTERSBY (A. R.), HODSON (H. F.) et YEOWELL (D. A.). — *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 223.
62. VON PHILIPSBORN (W.), BERNAUER (K.), SCHMID (H.) et KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 461.
63. PICHON (M.). — 1948. Classification des Apocynacées. IX. Rauwolfi-
nées, Alstoniées, Allamandées, Tabernémontanoidées. *Mém. Mus. Hist. Nat.*, XXXII, fasc. **6**, 153-252.
64. PICHON (M.). — 1951. Classification des Apocynacées. XXII. Les
espèces du genre *Vinca*. *Bull. Mus. Hist. Nat.*, **23**, 439-444.
65. PILLAY (P. P.), RAO (D. S.) et RAO (S. B.). — *J. Sci. Ind. Research*, 1960, 19 B, 135.
66. PLAT (M. M.). — Thèse de Doctorat ès sciences. Paris, 1962.
67. PLAT (M.). — Thèse de Doctorat ès sciences. Paris, 1963.
68. PLAT (M.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.), WILSON (J. M.), BUDZIKIEWICZ (H.), DURHAM (Lois J.), NAKAGAWA (Y.) et DJERASSI (C.). — *Tetr. Lett.*, 1962, 271.
69. POISSON (J.), GOUTAREL (R.) et JANOT (M.-M.). — *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 1840.
70. POISSON (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M.-M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1957, **24**, 610.
71. PRELOG (V.) et ZAHN (F.). — *Helv. Chim. Acta*, 1944, **27**, 545.
72. QUEVAUVILLER (A.), LE MEN (J.), JANOT (M.-M.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1955, **13**, 328.
73. RAPOPORT (H.) et MOORE (R. E.). — *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 2981.
74. ROBINSON (R.) et THOMAS (A. F.). — *J. Chem. Soc.*, 1954, 3522.
75. ROBINSON (R.). — *Festschrift Stoll*, 1957, 457.
76. SILVERS (S.) et TULINSKY (A.). — *Tetr. Lett.*, 1962, **8**, 339.
77. SMITH (G. F.) et WROBEL (J. T.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, 792.
78. VON STAUFFACHER (D.). — *Helv. Chim. Acta*, 1961, **44**, 2006.
79. STOLL (A.) et HOFMANN (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36**, 1143.
80. TAYLOR (W. I.), FREY (A. J.) et HOFMANN. — *Helv. Chim. Acta*, 1962, **45**, 611.
81. HULSHAER (P. R.), BARTLETT (M. F.), DORFMAN (L.), GILLEN (M. A.), SCHLITTLER (E.) et WENKERT (E.). — *Tetr. Lett.*, 1961, 363.
82. WATT (J. M.) et BREYER-BRANDWIJK. — 1932. *The medicinal and poi-
sonous plants of southern Africa*. E. and S. Livingstone, Edin-
burgh.
83. WITKOP (B.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 3193.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**« Les Purines = leur signification en physiologie
végétale, en génétique et en pharmacodynamie »**

Vu et approuvé :

Paris, le 20 Février 1963.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

IMPRIMERIE JOUVE, 15, rue Racine, PARIS (6^e). — 5-1963
